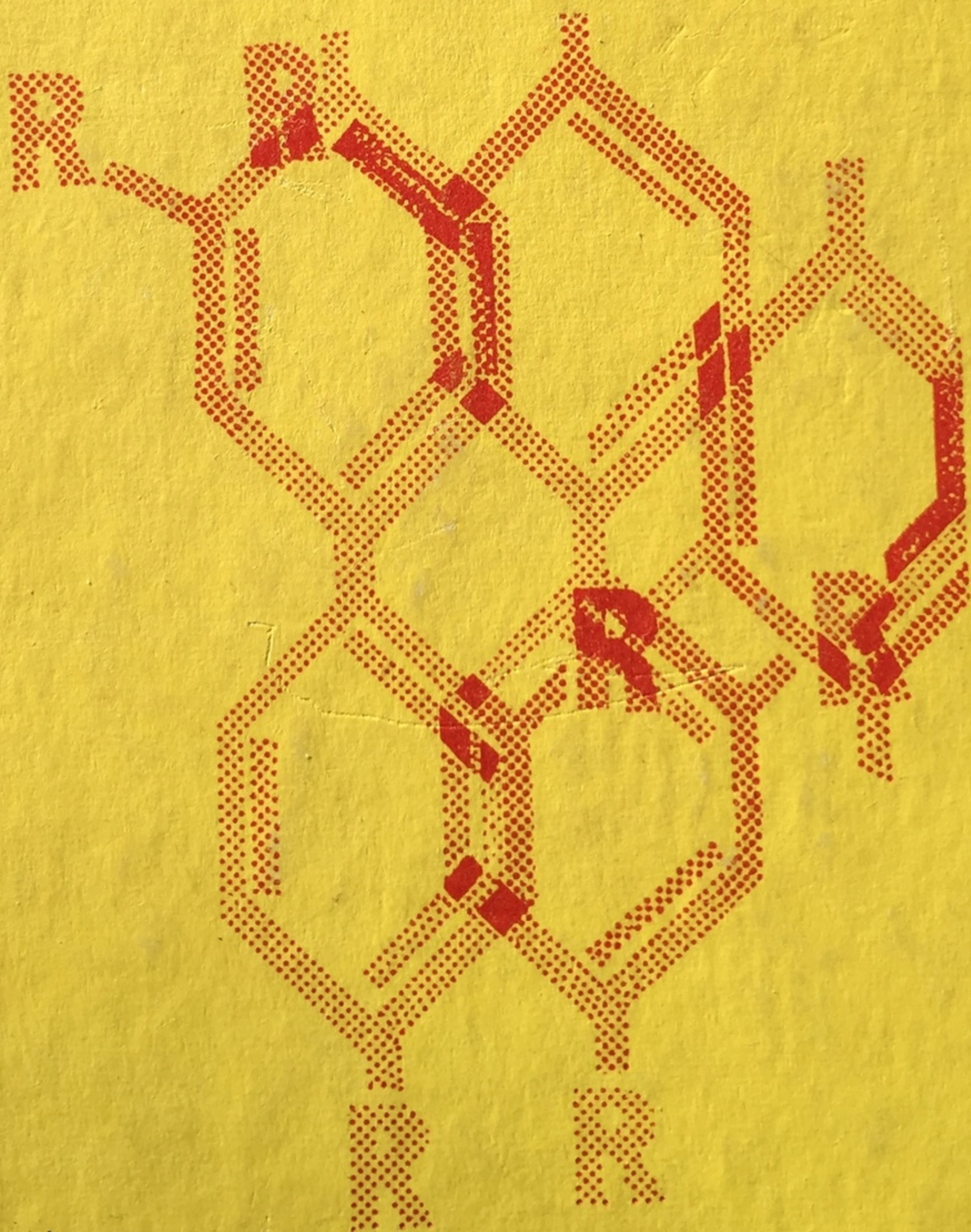
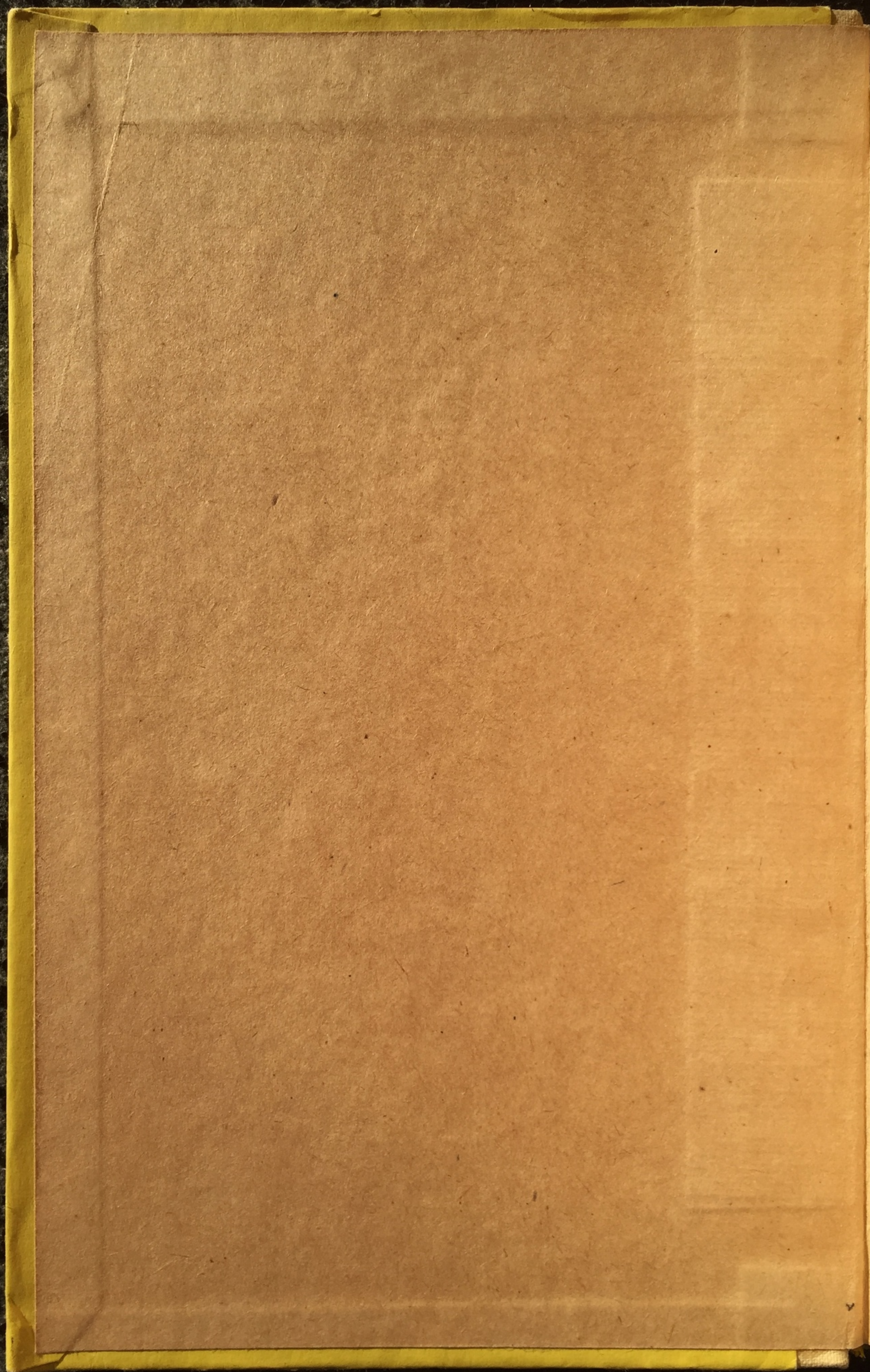


БИОХИМИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Деннис
В. Парк





ДЕННИС В. ПАРК

БИОХИМИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Перевод с английского
доцента
Э. А. МИШУРОВА

Под редакцией
профессора
Л. Ф. ПАНЧЕНКО



Москва • «Медицина» • 1973

УДК 612.015.34

THE BIOCHEMISTRY
OF FOREIGN COMPOUNDS
BY DENNIS V. PARKE
PROFESSOR OF BIOCHEMISTRY
AT THE UNIVERSITY OF SURREY

WITH A FOREWORD BY

R. TECWYN WILLIAMS, F. R. S., PH. D., D. SC., DOC. HON.
CAUSA (PARIS)

PROFESSOR OF BIOCHEMISTRY IN THE UNIVERSITY
OF LONDON, AT ST. MARY'S HOSPITAL MEDICAL SCHOOL

Pergamon Press

Oxford · London · Edinburgh · New York
Toronto · Sydney · Paris · Braunschweig

В книге освещаются вопросы всасывания, экскреции и метаболизма чужеродных соединений природного происхождения, пищевых добавок, косметических средств, инсектицидов, пестицидов, наркотиков, лекарств, промышленных добавок в организме человека и животных; книга является унифицированным руководством по изучению чужеродных соединений.

Рассчитана на биохимиков, токсикологов, фармакологов, патологов, биологов, врачей, научных сотрудников и аспирантов и очень важна в связи с большим социальным и экономическим значением чужеродных соединений.

5—3—1

321—72

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие редактора к русскому изданию	3	Из предисловия автора	5
		Предисловие Р. Т. Уильямса	6

Часть I. Биохимические механизмы

Глава 1. Введение	7	Глава 4. Другие метаболические превращения	68
Судьба чужеродных соединений	8	Немикросомальное окисление	68
Синтетические химические вещества	10	Гидролиз	78
Дезинтоксикация и усиление токсичности	11	Прочие превращения	82
Исторический обзор	13	Литература	91
Экспериментальные методы	14	Глава 5. Конъюгационные механизмы	92
Роль биохимии чужеродных соединений	15	Уридиндифосфат-коферменты	93
Литература	16	Аденозиновые коферменты	98
Глава 2. Всасывание, выделение и распределение в тканях	17	Коэнзим А	106
Транспорт через мембраны	17	Глютатион	111
Всасывание	20	Неизвестные коферменты	116
Транспорт через тканевые барьеры	24	Литература	119
Выделение	25	Глава 6. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений	120
Локализация в тканях	35	Генетические факторы и внутривидовые различия	120
Литература	41	Физиологические факторы	123
Глава 3. Метаболические превращения, катализируемые микросомальными ферментами печени	42	Факторы окружающей среды	129
Микросомальные ферменты	43	Литература	141
Окисление микросомальными ферментами	44	Глава 7. Сравнительный метаболизм	142
Восстановление микросомальными ферментами	65	Метаболические превращения	143
Литература	67	Конъюгации	153
		Количественные различия	161
		Литература	165

Часть II. Частная биохимия чужеродных соединений

Глава 8. Чужеродные соединения природного происхождения	166	Гидразиды	222
Спирты, альдегиды и сложные эфиры	167	Барбитураты	223
Цианофорные гликозиды	183	Глютаримиды	226
Литература	189	Фенотиазиновые производные	228
Глава 9. Пищевые добавки	190	Морфиновые наркотики	230
Красители	191	Алкилирующие агенты	232
Вкусовые и ароматические вещества	196	Литература	233
Подслащивающие вещества	197	Глава 11. Пестициды	234
Растворители	198	Хлорированные углеводороды	236
Антиоксиданты	199	Фосфорорганические соединения	241
Консервирующие вещества	201	Карбаматы	247
Загрязнения пищи	202	Фенолы	249
Фениларсиновые кислоты	204	Природные вещества	250
Соединения диалкилолова	205	Прочие соединения	252
Глава 10. Лекарства	206	Литература	253
Карбаматы	207	Глава 12. Промышленные химикаты	254
Феноловые производные	210	Хлорированные алифатические углеводороды	254
Фенилалкиламиновые производные	213	Алифатические спирты	256
Сульфамиды	216	Гликоли	258
Сульфамиды гипогликемического действия	218	Ароматические углеводороды	260
Сульфамиды диуретического действия	219	Алициклические соединения	266
		Ароматические нитросоединения	267
		Ароматические амины	269
		Литература	273
		ЛИТЕРАТУРА	274

Деннис В. Парк

БИОХИМИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ПЕР. С АНГЛ.)

Редактор Л. Ф. Панченко

Техн. редактор Н. А. Пошкребнева. Корректор О. П. Зубарева

Художественный редактор О. А. Четверикова.

Переплет художника А. Э. Казаченко

Сдано в набор 10/IV 1972 г. Подписано к печати 23/I 1973 г. Формат бумаги 84×108/32 печ. л. 9,0 (условных 15,12 л.) 22,19 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2. Тираж 4300 экз. МН—71. Цена 2 р. 36 к. Заказ 262

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Ярославский полиграфкомбинат «Союзполиграфпрома» при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Ярославль, ул. Свободы, 97.

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Монография Д. Парка «Биохимия чужеродных соединений» является первой на русском языке книгой, дающей полную характеристику превращениям посторонних химических веществ в организме человека и животных.

Стремительные темпы развития промышленного производства в настоящее время, все возрастающая химизация народного хозяйства ведут к загрязнению внешней среды большим количеством разнообразных химических соединений. Эти соединения включают многочисленные пищевые добавки, пестициды, гербициды, промышленные яды, лекарства, косметические средства, химические продукты бытового пользования. Эти соединения, являясь чужеродными для живого организма, получили в зарубежной литературе название ксенобиотиков (от греческого *xenos* — чужой, *bios* — жизнь).

Таким образом, в связи с широким распространением и все увеличивающимся применением многочисленных химических соединений необходимость в подобного рода книге очевидна. Влияние чужеродных веществ на организм человека и животного изучено крайне недостаточно, а уже полученные данные недостаточно освещены в научной литературе.

Книга написана на высокопрофессиональном уровне; в ней приводятся сложные химические пути метаболизма, даются уравнения соответствующих реакций и катализирующие их ферменты, характеристика циклов химических превращений и глубокий анализ дезинтоксикационной функции печени.

Помимо самостоятельного влияния на различные функции в организме, одни чужеродные вещества оказывают перекрестное влияние на метаболизм других, то стимулируя, то угнетая его. Так, например, загрязнение пищи и окружающей среды остатками пестицидов может вызвать продолжительную стимуляцию метаболизма лекарств и других химических веществ. Однако последствия этого явления еще не выяснены. Причи-

ной изменения скорости обменных процессов, возможно, является индукция ферментов.

Комбинированное действие ксенобиотиков на организм может быть причиной резких расстройств жизнедеятельности, вплоть до смертельного исхода. В книге рассматриваются многочисленные примеры воздействия чужеродных соединений такого рода.

Данные по сравнительному исследованию метаболизма различных лекарственных препаратов весьма интересны также для поисков и разработки методов получения новых медикаментов.

В последние годы в нашей стране изданы книги А. И. Штенберга, Ю. И. Шиллингера, М. Г. Шевченко «Добавки к пищевым продуктам» (1969) и И. Д. Гадаскиной, В. А. Филова «Превращения и определение промышленных органических ядов в организме» (1971), в которых привлечено внимание, в частности, к гигиенической оценке некоторых из перечисленных групп чужеродных соединений. Однако все остальные вопросы, изложенные в данной книге, остаются не освещенными в отечественной литературе.

Монография Д. Парка будет интересна для широкого круга специалистов и санитарных врачей, так как охрана природы в нашей стране стала всенародным делом, государственной задачей. Иное положение в капиталистических странах, где конкурентная борьба и алчность монополий в погоне за прибылью ведут к хищнической эксплуатации природных ресурсов, неоправимому нарушению экологического равновесия и загрязнению биосферы.

Учитывая актуальность темы, оригинальность содержания, важность приводимых материалов для медицинской науки и практики здравоохранения, можно высказать убеждение, что данная книга окажется весьма полезной как для научных работников, так и для практических врачей. Биологи, биохимики, фармакологи, иммунологи, токсикологи, врачи различных специальностей — терапевты, инфекционисты, химиотерапевты, психиатры, наркологи, нефрологи, профпатологи, гигиенисты, судебные медики, ветеринарные врачи — найдут в этой книге ценную информацию о превращениях в тканях человека и животных применяемых препаратов и способах управления их метаболизмом, используя при этом защитные системы и возможности организма.

Проф. Л. Ф. Панченко

ИЗ ПРЕДИСЛОВИЯ АВТОРА

Одна из наиболее характерных черт жизни нашего века — широко распространенное применение избирательно-токсических химических соединений в виде лекарств, инсектицидов, пищевых и косметических добавок и т. п. Эти синтетические химические соединения вместе со многими естественными непищевыми веществами известны под общим названием чужеродных соединений, или ксенобиотиков. В книге применяется первый из этих терминов, поскольку он, по-видимому, наиболее понятен, не говоря уже о том, что именно так впервые были названы указанные соединения.

Изучение биохимии чужеродных соединений, подобно многим отраслям биохимии, быстро развилось за последние годы и стало базисной научной дисциплиной фармакологии и токсикологии. В связи с этим унифицированное пособие для студентов по этим предметам, которое служило бы также руководством по этому аспекту биохимии для лиц, работающих в смежных областях медицины и других наук, представляется своевременным и необходимым.

Книга подразделяется на две части. Первая — «Биохимические механизмы» — посвящена всасыванию и выделению чужеродных соединений и их метаболизму. Вторая — «Частная биохимия чужеродных соединений» — содержит примеры, иллюстрирующие метаболические превращения веществ из основных классов этих соединений, а именно естественных продуктов, пищевых добавок, лекарств, пестицидов и промышленных химикалиев.

Публикации в этой области очень многочисленны, и поэтому пришлось ограничиться ссылками на работы обзорного характера, которые даются в библиографии в конце каждой главы, и ссылками на последние работы, цитируемые в тексте, которые приведены в списке литературы в конце книги. Одной из работ, которая заслуживает специального внимания, является *Detoxication Mechanisms* (2-е издание), ценный труд R. T. Williams, который был консультантом при составлении большинства глав. Проф. R. T. Williams был первым, кто обратил мое внимание на этот вопрос более 15 лет назад и кто с тех пор был моим учителем и постоянным источником вдохновения.

При подготовке этой книги многие лица оказали большую помощь, за что я им чрезвычайно благодарен.

Деннис В. Парк, Лондон, 1967

ПРЕДИСЛОВИЕ Р. Т. УИЛЬЯМСА

Окружающая человека среда всегда содержит небольшие количества многочисленных веществ, считающихся обычно чужеродными для организма. Эти вещества часто токсичны и нередко содержатся в пище, но раньше мы этого не знали. Современный человек для обеспечения своего благополучия все шире применяет синтетические химикалии в виде медикаментов, пестицидов, пищевых добавок и тому подобное, и важно знать, что происходит с ними, когда они попадают в организм. Теперь мы знаем, что организм обладает защитным биохимическим механизмом, который предохраняет нас от пагубного воздействия этих веществ, но мы должны также знать, как эта защитная система работает и каковы ее возможности. Умелое применение наших знаний биохимии чужеродных соединений позволило бы нам заранее устанавливать, какие соединения безопасны для применения, и избегать применения таких, как талидомид, оказывающих вредное воздействие. Биохимия имела и имеет дело главным образом с соединениями, которые считаются нормальными для организма и обычно являются производными углеводов, жиров и белков, но теперь стало ясно, что большое внимание нужно уделять и соединениям, которые являются чужеродными для организма.

Большинство научных работников в области сельского хозяйства и медицины привлекают биохимию для объяснения многих своих наблюдений, и нет сомнения, что изучение биохимии чужеродных соединений окажет такую же пользу специалистам по токсикологии, фармакологии и патологии.

В настоящее время в различных университетах нашей страны и за границей проводится изучение этого аспекта биохимии студентами и аспирантами, и в связи с важным социальным и экономическим значением этого предмета его изучение будет расширяться. По этой причине книгу следует приветствовать, так как она является наиболее ценным руководством по этому разделу науки.

Р. Т. У и л ь я м с, Лондон, 1967

Часть I

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Глава I

ВВЕДЕНИЕ

В пищевых продуктах, которые животные поедают, редко находятся питательные вещества в чистом виде, они обычно содержат различные количества непитательных веществ, которые не используются ни для производства энергии, ни для выработки тканевых компонентов. Такие вещества являются, следовательно, чужеродными для нормальных метаболических путей в организме и известны как **чужеродные соединения**. Они содержатся в природных пищевых продуктах по крайней мере в такой же разнообразии и количестве, как и сами питательные вещества и, попадая в организм животного, могут нарушать нормальные процессы метаболизма, вызывая отравление и даже смерть.

Животное неспособно отделить питательные вещества от примеси чужеродных соединений во время приема пищи, но его организм обладает способностью ускорять удаление этих нежелательных веществ и часто нейтрализовать в некоторой мере их фармакологическую активность, которой они могут обладать. Эта прижизненная функция химической защиты известна как **дезинтоксикация** и осуществляется главным образом печенью. Чужеродные соединения поступают в организм в основном путем всасывания из желудочно-кишечного тракта и через воротную вену попадают в печень, где и обезвреживаются. Продукты дезинтоксикации выделяются затем в желчь и выводятся с экскрементами или попадают в почки и выделяются с мочой. Дополнительные центры дезинтоксикации локализованы в других тканях, таких, как легкие, желудочно-кишечный тракт, почки и кожа.

Чужеродные соединения включают как неорганические, так и органические вещества, но о метаболизме первых известно мало. Кроме того, высокочувствительные аналитические методы, такие, как активационный анализ, показали, что

в тканях обычно присутствуют в следовых количествах многие металлы, хотя их биологическая функция, если таковая имеется, не всегда известна. Поэтому последующий обзор метаболизма чужеродных соединений в значительной степени ограничен органическими соединениями.

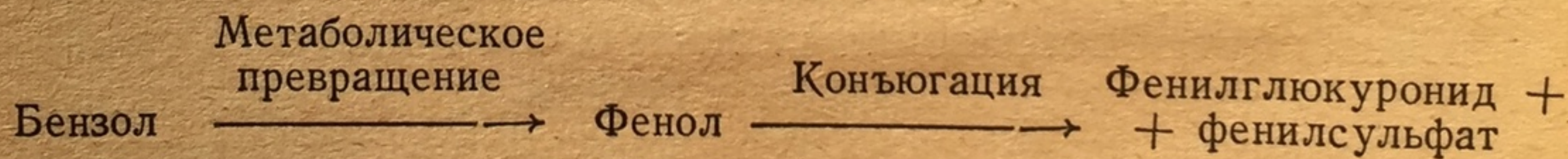
СУДЬБА ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Чужеродные соединения заглатываются с едой и напитками, вдыхаются с воздухом или попадают через кожу. Они метаболизируются посредством двухфазного процесса: 1) **метаболического превращения** и 2) **конъюгации**, в результате которого образуются метаболиты¹ и конъюгаты, выделяющиеся с мочой, желчью или выдыхаемым воздухом.

Метаболические превращения являются реакциями, в которых чужеродное соединение претерпевает одно или целый ряд окислений, восстановлений, гидролитических превращений и т. п., обычно приводящих к появлению функциональных групп, повышающих полярность молекулы и действующих как центры для второй фазы процесса.

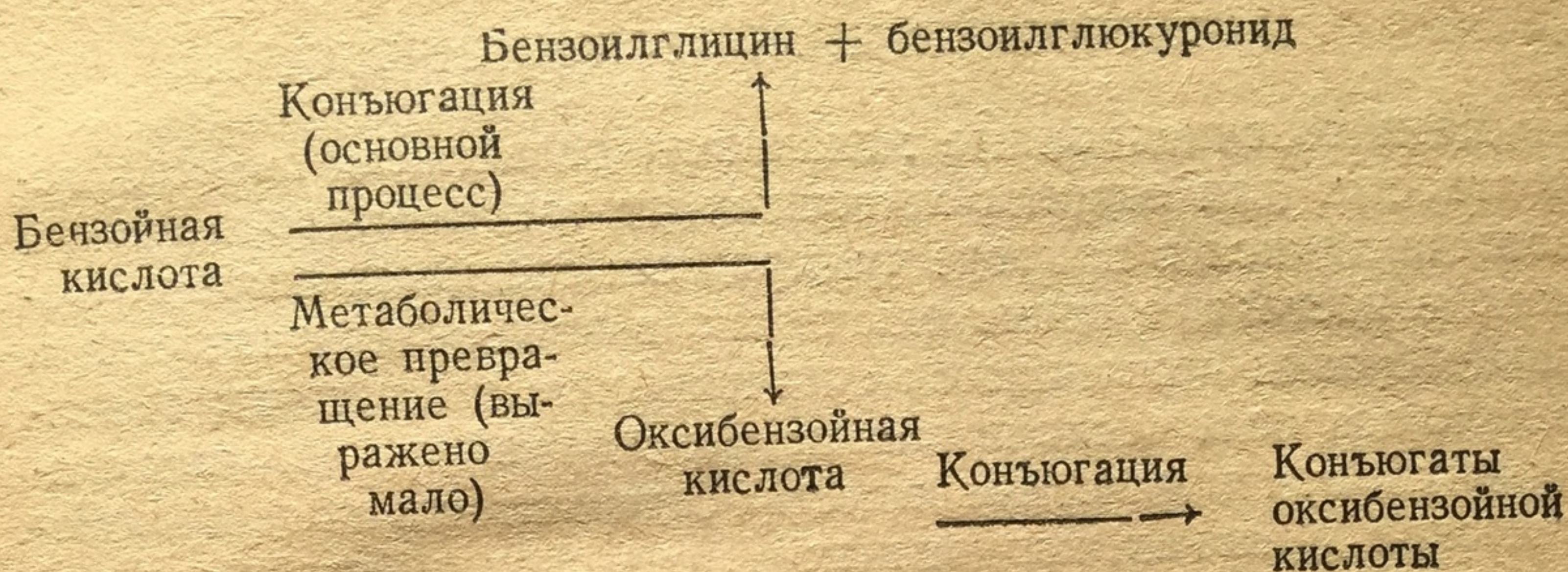
Конъюгации являются реакциями синтеза, посредством которых чужеродное соединение или его метаболиты соединяются с эндогенными молекулами или группировками (такими, как глюкуроновая и серная кислоты, аминокислоты, метильные и другие алкильные группировки), обычно делающими молекулу более полярной и менее жирорастворимой и поэтому легче выделяемой.

Большинство чужеродных соединений метаболизируется, по крайней мере до некоторой степени, проходя обе фазы процесса. Так, например, бензол претерпевает окислительное превращение в фенол, который затем конъюгируется с глюкуроновой и серной кислотами:



Некоторые соединения метаболизируются преимущественно только в одну фазу. Бензойная кислота, например, почти полностью метаболизируется конъюгацией, давая бензоилглицин (гиппуровую кислоту) и бензоилглюкуронид, и только незначительная часть ее претерпевает окислительное превращение с образованием изомерных оксibenзойных кислот:

¹ Этот термин часто применяется в широком значении, включающем и понятие «конъюгаты».



Многие ферменты, метаболизирующие чужеродные соединения, локализируются в эндоплазматическом ретикулуме (микросомальная фракция) клеток печени и других тканей. Эти микросомальные ферменты не метаболизируют эндогенные соединения, такие, как фенилаланин, триптофан и кинуренин, которые гидроксилируются специфическими ферментами, встречающимися в других частях печеночных клеток, хотя было показано, что триптофан и тирамин⁽²¹⁸⁾ метаболизируются микросомальными ферментами печени. Чужеродные соединения могут также быть метаболизированы некоторыми нормальными ферментами межклеточного обмена, такими, как алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, ксантиноксидаза и эстеразы.

Некоторые чужеродные соединения, такие, как диэтиловый эфир, фталевая кислота и веронал, выделяются главным образом неизмененными и рассматриваются как биохимически инертные. Этого можно было бы ожидать для высокополярных веществ, таких, как фталевая кислота ($pK_a = 3,0$), которая не может легко проникнуть в ткани и тем более быть быстро выделенной активным транспортным механизмом почек, или для очень летучих веществ, таких, как эфир, которые легко могут быть удалены через легкие. Во многих случаях, однако, метаболическая инертность только относительна, и применение более чувствительных методов анализа обнаруживает, что метаболизм имеет место, пусть даже в незначительной степени. Например, когда веронал, меченный C^{14} , вводили крысам, 95% дозы выделялось с мочой в неизмененном виде, однако 5% — в составе различных метаболитов веронала (см. главу 10). Соединения, которые являются метаболически инертными, но в то же время неполярными (такие, как гексахлорбензол и многие хлорированные углеводородные инсектициды), выделяются с трудом и накапливаются в жировых тканях.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

Дезинтоксикационные механизмы развились, по всей вероятности, для защиты животных от токсического действия встречающихся в природе чужеродных соединений пищи. Однако в настоящее время ежедневно в огромном количестве и разнообразии применяются синтетические химикалии; значительно возросло число принимаемых с пищей чужеродных соединений. Эти химические вещества содержатся в пище и косметических добавках, наркотиках⁽¹⁴⁾, сельскохозяйственных химикатах и пестицидах⁽²⁰⁴⁾. Промышленные химикаты, которые могут представлять особую опасность для людей, занятых их производством, встречаются также в красках, лаках, детергентах, пластмассах и во многих других видах химической продукции общего бытового пользования. Химические вещества из промышленных газов и стоков, продукты неполного сжигания углеродистых топлив, пестициды⁽¹⁾ и радиоактивные отходы ядерных реакций⁽¹⁵⁵⁾ загрязняют атмосферу⁽¹²¹⁾, почву и природные воды⁽¹²⁵⁾. Синтетические чужеродные соединения попадают в организм животного с пищей, лекарствами и как загрязнения окружающей среды⁽³⁴⁴⁾ и проходят те же пути, по которым обезвреживаются и чужеродные соединения природного происхождения.

Часто считают, что токсичны только синтетические химические вещества, а все природные соединения безвредны. Это явное заблуждение, если учесть огромное число и многообразие известных природных токсических веществ (змеиные яды, бактериальные и грибковые токсины⁽³²⁵⁾, растительные алкалоиды⁽²⁹⁷⁾, природные канцерогенные вещества, например сафрол и афлотоксин^(232a, 293), и тератогены, например алкалоиды *Veratrum*⁽²⁰⁾). Как синтетические, так и природные чужеродные соединения обезвреживаются аналогичными ферментными реакциями, которые зависят от химической структуры соединения, а не от его происхождения. Опасность заключается в возможности производства таких синтетических токсических соединений, структура которых может не соответствовать ни одному ферментному механизму, и поэтому они не будут обезврежены. Такие соединения могут даже иметь природные аналоги. Например, природные аналоги фторуксусной кислоты, такие, как ω -фторолеиновая кислота, имеются в ядовитых южноафриканских растениях *Dichapetalum cymosum* и *Ditoxicarium*⁽²⁵⁸⁾.

Синтетические химические соединения часто приносят большую пользу в улучшении здоровья, увеличении пищевых ре-

зервов и повышении уровня жизни, однако необходимо помнить, что они обычно являются ядовитыми веществами, которые могут, кроме того, быть потенциальными канцерогенами⁽²⁸⁾ и тератогенами⁽²⁸¹⁾. Поэтому к их использованию нужно подходить с большой осторожностью и знание их биохимических превращений может существенно облегчить эту задачу.

Так как поступление в организм одного соединения может повлиять на метаболизм другого⁽¹²⁸⁾, желательно также выяснить эффект синергизма, особенно когда соединение продолжительно принимается внутрь; например, следовало бы установить влияние обычных пищевых добавок, таких, как бензойная кислота или бутилированный окситолуол, на метаболизм медикаментов с непостоянной токсичностью (таких, как фенацетин).

В последующих главах чужеродные соединения классифицируются по признаку их применения, а именно природные чужеродные соединения, пищевые добавки, медикаменты, пестициды и промышленные химикаты. Однако с точки зрения биохимии между этими группами нет никакой разницы и организм животного относится к ним одинаково, т. е. как к чужеродным соединениям. Более того, некоторые соединения можно отнести к двум или более из указанных групп: например, хинин, природное соединение, когда-то использовался как лекарство для лечения малярии, а в настоящее время используется главным образом благодаря своему горькому вкусу в производстве безалкогольных напитков и кондитерских изделий.

ДЕЗИНТОКСИКАЦИЯ И УСИЛЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ

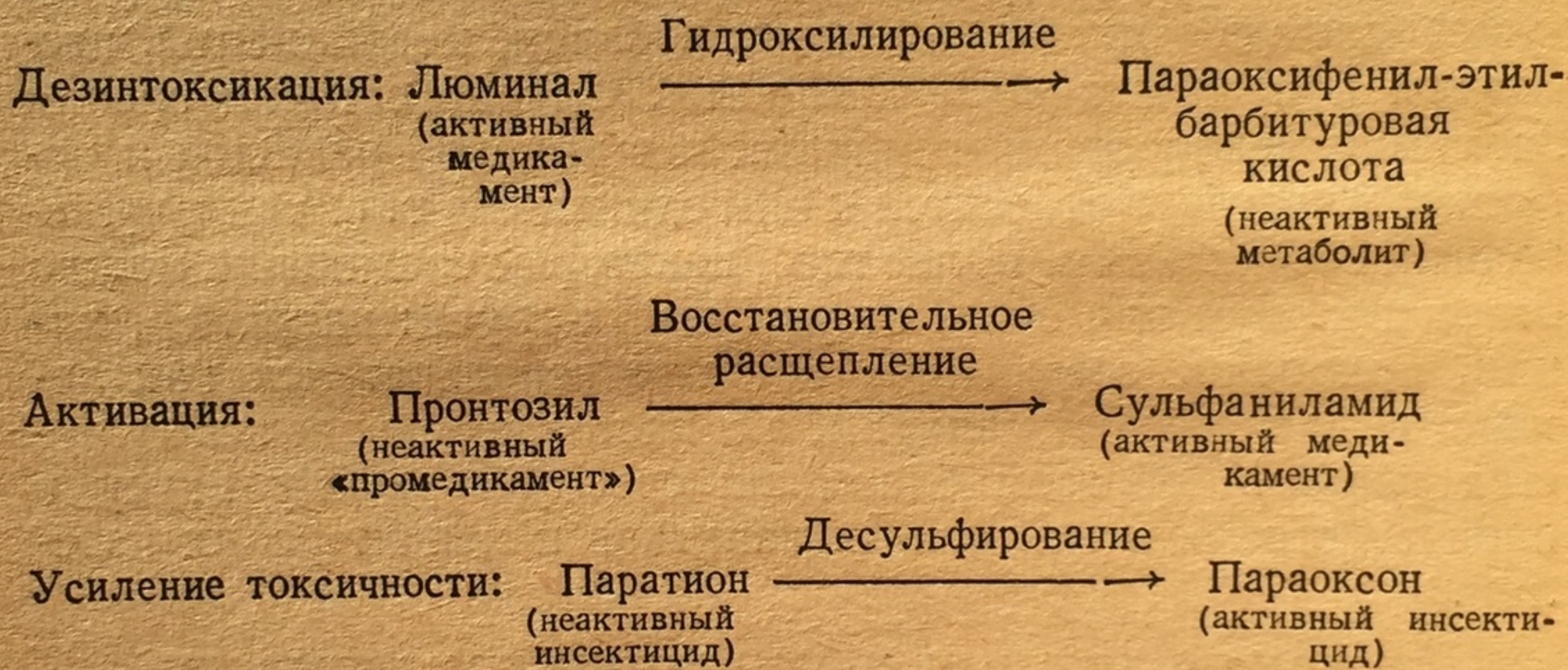
Конъюгация чужеродных соединений ведет к блокированию функциональных групп (например, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$ и др.) и дезактивации молекулы, так что в результате происходит снижение токсичности молекулы (дезинтоксикация). По такому механизму конъюгации происходит дезактивация естественных гормонов, а также дезактивация медикаментов, которые в противном случае оставались бы в организме и продолжали бы проявлять свою фармакологическую активность в течение такого длительного периода, что химиотерапия была бы неприменима.

Примеры дезинтоксикации путем конъюгации:

Фенол \rightarrow фенилсульфат
Бензойная кислота \rightarrow бензоилглюкуронид
Цианид \rightarrow тиоцианат

В противоположность этому метаболические превращения, такие, как окисление, восстановление, гидролиз и т. д., обычно приводят к введению новых полярных функциональных групп, которые могут усиливать или ослаблять токсичность. В этом случае лекарства и другие чужеродные соединения могут быть дезактивированы (дезинтоксикация) или активированы (усиление токсичности). Неактивные «просоединения» могут быть превращены в терапевтически активные соединения (активация; например пронтозил восстанавливается в сульфаниламид), а системные инсектициды могут быть превращены в активные, токсические соединения (усиление токсичности; например, паратион десульфируется в параоксон). Эти новые функциональные группы могут также подвергаться конъюгации, приводящей в конечном итоге к дезинтоксикации.

Примеры дезинтоксикации и усиления активности путем метаболических превращений:



Предполагают⁽²²⁹⁾, что ферменты, участвующие в этих механизмах, в основном имеют отношение не к процессу дезинтоксикации чужеродных соединений, а выполняют пока еще не известную физиологическую роль и представляют собой «ферменты в поисках субстрата». Без сомнения, механизмы конъюгации также участвуют в образовании конъюгатов многих эндогенных соединений, таких, как гормоны, билирубин, витамин А⁽¹⁰⁸⁾ и т. д., вызывая их дезактивацию и облегчая их выделение. Однако роль дезинтоксикации чужеродных соединений является такой же жизненно важной, как и любая другая биохимическая функция, так как от нее может зависеть выживание животного организма. Очевидно, что эти механизмы сформировались не для обезвреживания синтетических чужеродных соединений, таких, как современные лекарства и пестициды, а для защиты животного от отравляющего дей-

ствия содержащихся в пище естественных чужеродных соединений вследствие попадания их в организм и накопления там.

Некоторые чужеродные соединения настолько схожи с нормальными эндогенными соединениями, что могут участвовать в межуточном метаболизме или инкорпорироваться в ткани; последний процесс вызывает отравление и известен как **летальный синтез**. Другие чужеродные соединения взаимодействуют с тканями, вызывая алкилирование и арилирование белков и нуклеиновых кислот, — процесс, являющийся, как полагают, причиной аллергии и канцерогенеза.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

По-видимому, самое раннее упоминание о метаболизме чужеродных соединений принадлежит Gmelin (1824), который заметил чесночный запах внутренностей животных, отравленных теллуrom, хотя лишь в 1855 г. Wöhler показал, что запах был обусловлен метиловым производным теллура — диметил-теллуридом.

Самым первым известным механизмом конъюгации является биосинтез гиппуровой кислоты, окончательно выясненный Keller (1842) после того, как он многие годы считал этот конъюгат его предшественником — бензойной кислотой. Впоследствии изучение метаболизма чужеродных соединений последовало за развитием органической химии, и по мере открывания новых соединений исследовалась их токсичность и судьба в организме животного. Биологическое окисление бензола в фенол и толуола в бензойную кислоту было открыто Schultzen и Naupyn (1867), затем последовало открытие эфирсульфатной конъюгации (Baumann, 1876), глюкуронидной конъюгации (Schmiedeberg и Meyer, 1879) и синтеза меркаптуровой кислоты (Jaffe и независимо от него Baumann и Preuse, 1879).

Эти различные пути метаболизма сначала считали простыми биохимическими реакциями чужеродных соединений, и только в конце столетия стали понимать их роль в уменьшении токсичности этих соединений.

В дальнейшем были открыты другие метаболические реакции; к наиболее значительным из них относятся: превращение цианида в тиоцианат (Lang, 1894), восстановление ароматических нитросоединений (Meyer, 1905) и конъюгация фенилуксусной кислоты с глутамином (Thierfelder и Sherwin, 1914). Однако наиболее значительное за последнее время наблюдение было сделано, по-видимому, Brodie с сотрудниками⁽⁴⁷⁾; они обнаружили, что ферменты, влияющие на многие из этих ме-

таболических превращений, локализуются в эндоплазматическом ретикулуме (микросомах) клеток печени. В результате этого было достигнуто более глубокое понимание механизмов многих реакций дезинтоксикации; это привело к возникновению концепции, что эти реакции являются специфическими процессами удаления чужеродных соединений и не связаны с метаболизмом нормальных субстратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Судьба чужеродных соединений изучается стандартными биохимическими методами, такими, как эксперименты *in vivo* с использованием нормальных животных и животных с канюлями в желчных протоках, опыты по перфузии печени⁽¹²⁰⁾ и ферментативные исследования на тканевых срезах, в гомогенатах и клеточных фракциях. Так как продукты метаболизма в конце концов выделяются у животных, то наиболее ясным и точным методом является выделение метаболитов и их конъюгатов из экскрементов с последующим определением химических характеристик этих соединений. При отделении метаболитов от их конъюгатов обычно предпочитают ферментативный гидролиз кислотному, так как последний недостаточно специфичен и при его применении часто наблюдаются артефакты (например, меркаптуровые кислоты образуются из премеркаптуровых кислот, фенолы — из конъюгатов циклогексадиендигидродиолов и углеводороды — из дигидромоноолов).

Большинство чужеродных соединений метаболизируется посредством нескольких различных реакций; например, лекарственный препарат хлорпромазин (аминазин) образует более двадцати различных метаболитов и качественные аспекты метаболизма имеют меньшее значение по сравнению с количественным балансом этих метаболитов. Превращению качественного изучения метаболизма чужеродных соединений в количественную дисциплину⁽²⁵³⁾ в значительной степени содействовало использование метода меченых атомов в сочетании с методами изотопного разбавления и автордиографии (в случае применения радиоизотопов). Более того, это позволило определять метаболиты, являющиеся продуктами нормального межуточного обмена, и, таким образом, установить, в какой степени чужеродные соединения следуют нормальному пути метаболизма.

Многие радиоактивные соединения частично разлагаются при хранении, что приводит к самопроизвольному образованию продуктов окисления, которые можно принять за метаболиты.

Например, C^{14} -циклогексан радиохимически дегидрогенизируется в C^{14} -бензол, а C^{14} - или Cl^{36} -альдрин образует при хранении диэдрин и другие полярные производные⁽²⁵⁷⁾. При таком чувствительном методе важным условием становится абсолютная чистота первоначального меченого соединения: ее следует проверять непосредственно перед применением, особенно после длительного хранения соединения.

Во всех этих биохимических исследованиях широко применяются вспомогательные методы хроматографии (адсорбционная, бумажная, тонкослойная и газовая), спектрального анализа (ультрафиолетовое и инфракрасное поглощение и флюоресценция^(76,77)), электрофореза и т. д., а для обнаружения неустойчивых промежуточных продуктов метаболизма используется ядерный магнитный резонанс и электронный парамагнитный резонанс⁽²⁶⁴⁾.

Многие чужеродные соединения индуцируют образование ферментов, которые катализируют их метаболизм. Иногда один определенный фермент образуется в значительно большей степени, чем другие, и предварительное введение животному соединения может, таким образом, привести к усилению одной определенной метаболической реакции. Этим способом можно увеличить образование тех метаболитов, которые обычно образуются в незначительных количествах, и этим облегчить их выделение и идентификацию (например, превращение ацетамидофлюорена в N-оксиацетамидофлюорен⁽¹⁷⁷⁾).

Изучение последовательности различных метаболических реакций и факторов, влияющих на относительные скорости альтернативных путей обмена, проводилось на основании кинетических исследований, однако этот аспект метаболизма чужеродных соединений все еще недостаточно изучен.

РОЛЬ БИОХИМИИ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Изучение биохимии чужеродных соединений помогло выяснению нормальных путей метаболизма. Классическая работа Кноор и Dakin по метаболизму высших гомологов фенилуксусной кислоты способствовала созданию теории β -окисления жирных кислот; исследование N-метилирования пиридина и других соединений привело к открытию механизма трансметилирования, а изучение ацетилирования ароматических аминов и сульфонамидов позволило установить важную роль коэнзима A в межучасточном обмене.

Знание метаболизма лекарств важно для понимания их токсичности⁽²⁵²⁾, а изучение метаболической судьбы лекарств

теперь вменяется в обязанность Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и другим организациям при аттестации новых фармацевтических препаратов. Знание метаболизма важно также и для судебной медицины, так как многие лекарства и яды быстро метаболизируются и могут быть обнаружены только в виде их метаболитов. Изучение метаболизма лекарств необходимо также при создании новых лекарств⁽³⁴⁷⁾, а изучение сравнительного метаболизма чужеродных соединений — при разработке пестицидов⁽³⁰⁷⁾.

Выяснению механизма канцерогенеза значительно помогло изучение метаболизма химических канцерогенов, а совсем недавно — и работа по индукции ферментов чужеродными соединениями. Изучение генетических вариаций в метаболизме лекарств и других чужеродных соединений значительно повысило уровень знаний в области генетики человека.

Л и т е р а т у р а

- Coldberg L.* Eurotox Symposium on the chronic toxicity of naturally-occurring substances. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1964, 2, 655—685.
Williams R. T. Metabolic fate of foreign compounds and toxicity. *Archs Envir. Hlth*, 1963, 7, 612—620.

Глава 2

ВСАСЫВАНИЕ, ВЫДЕЛЕНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ТКАНЯХ

Всасывание и выделение чужеродных соединений включают транспорт их молекул через различные барьерные мембраны тела, такие, как желудочно-кишечный эпителий, почечный канальцевый эпителий, печеночная паренхима, кожные и плацентарные мембраны. Перенос в одном направлении является всасыванием, а в противоположном — выделением. Мембраны могут состоять из нескольких слоев клеток (например, кожа и плацента), одного слоя клеток (например, кишечный эпителий и печеночная паренхима) или быть тоньше одной клетки (клеточные мембраны).

ТРАНСПОРТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

Транспорт веществ через биологические мембраны осуществляется посредством четырех механизмов:

1. **Простая диффузия** через мембрану в направлении градиента концентрации.

2. **Фильтрация** через водные поры в мембране, важная для транспорта небольших гидрофильных молекул радиусом менее 4 Å, например воды и мочевины.

3. **Пиноцитоз**: микроскопические инвагинации клеточной стенки поглощают капли внеклеточной жидкости в вакуолях. Это, вероятно, важный механизм для транспорта питательных веществ внутрь клеток и из них.

4. **Активный транспорт**: соединения переносятся через мембраны даже против градиента концентрации посредством процессов, включающих переносчиков и требующих затраты энергии.

Простая диффузия считается основным механизмом, посредством которого чужеродные соединения проникают через

клеточные мембраны. Активный транспорт тоже осуществляется при переносе некоторых соединений через мембраны, а роль фильтрации и пиноцитоза в основном неизвестна.

Скорость простой диффузии соединения является функцией градиента концентрации через мембрану ($c_1 - c_2$), площади поверхности, через которую осуществляется транспорт (A), толщины мембраны (d) и коэффициента диффузии (k) транспортируемого вещества. Это соотношение (закон Фика) выражается следующим образом:

$$\text{Скорость диффузии} = k \frac{A (c_1 - c_2)}{d}.$$

Коэффициент диффузии соединения зависит от его молекулярной массы, пространственной конфигурации, степени ионизации и растворимости в липидах.

Гипотеза распределения в соответствии с рН. Биологические мембраны являются сложными динамическими гетерогенными системами, и рассматривать их как инертные липопротеиновые барьеры было бы, по-видимому, слишком большим упрощением, но это допущение довольно хорошо соответствует экспериментальным данным⁽²⁸⁷⁾. При транспорте чужеродных соединений с помощью простой диффузии только жирорастворимые, неионизированные молекулы легко проникают через мембраны. Таким образом, неэлектролиты транспортируются в соответствии с их растворимостью в липидах, а электролиты — в соответствии со степенью их ионизации и растворимостью в липидах неионизированных молекул⁽²⁹⁸⁾. Степень ионизации органических электролитов является функцией константы диссоциации K_a соединения и рН среды и может быть приблизительно рассчитана по уравнению Henderson:

$$\text{Кислоты: } pK_a - pH = \log \frac{C_m}{C_i}$$

$$\text{Основания: } pK_a - pH = \log \frac{C_i}{C_m}$$

$$(pK_a = -\log K_a),$$

где C_m и C_i — соответственно концентрация молекулярной и ионизированной форм.

В табл. 1 показано равновесие распределения слабой кислоты (бензойная кислота, $pK_a = 4,2$) и слабого основания (анилин, $pK_a = 4,6$) между физиологическими системами с различной величиной рН, разделенными липопротеиновой мембраной. Если две системы имеют одинаковую величину рН

(например, плазма и спинномозговая жидкость), то концентрация чужеродного соединения будет одинаковой по обе стороны мембраны. Если величины рН с разных сторон мембраны различны, как это имеет место в просвете желудка и кишечника, общая концентрация будет также различна, так как рН определяет количество (долю) соединения, которое ионизируется, а соединения в ионизированной форме не способны проникать через мембрану. В желудочном соке анилин находится главным образом в ионизированной форме, а в плазме — большей частью в неионизированной. Поэтому анилин будет диффундировать из плазмы через слизистую желудка в желудочный сок. Аналогично бензойная кислота, которая значительно ионизирована в плазме, но не ионизирована в желудочном соке, будет всасываться из желудка. В тонком кишечнике содержимое имеет рН около 6,5, а значение рН в межворсинчатом пространстве составляет около 5,3 благодаря секреции ионов водорода⁽¹⁶⁹⁾. При такой величине рН, хотя анилин менее ионизирован, чем бензойная кислота, оба соединения легко проникают через слизистую кишечника.

Таблица 1. Равновесие распределения бензойной кислоты и анилина в физиологических системах с различной величиной рН

Плазма (рН 7,4)	Липопротеиновая мембрана	Спинномозговая жидкость (рН 7,4)
$C_6H_5NH_3^+ \rightleftharpoons C_6H_5NH_2$ $\alpha^* = 0,002$	\rightleftharpoons	$C_6H_5NH_2 \rightleftharpoons C_6H_5NH_3^+$ $\alpha = 0,002$
$C_6H_5COO^- \rightleftharpoons C_6H_5COOH$ $\alpha = 0,999$	\rightleftharpoons	$C_6H_5COOH \rightleftharpoons C_6H_5COO^-$ $\alpha = 0,999$
Плазма (рН 7,4)		Кишечник (рН 5,3)
$C_6H_5NH_3^+ \rightleftharpoons C_6H_5NH_2$ $\alpha = 0,002$	\rightleftharpoons	$C_6H_5NH_2 \rightleftharpoons C_6H_5NH_3^+$ $\alpha = 0,17$
$C_6H_5COO^- \rightleftharpoons C_6H_5COOH$ $\alpha = 0,999$	\rightleftharpoons	$C_6H_5COOH \rightleftharpoons C_6H_5COO^-$ $\alpha = 0,93$
Плазма (рН 7,4)		Желудок (рН 1,0)
$C_6H_5NH_3^+ \rightleftharpoons C_6H_5NH_2$ $\alpha = 0,002$	\rightleftharpoons	$C_6H_5NH_2 \rightleftharpoons C_6H_5NH_3^+$ $\alpha = 0,999$
$C_6H_5COO^- \rightleftharpoons C_6H_5COOH$ $\alpha = 0,999$	\rightleftharpoons	$C_6H_5COOH \rightleftharpoons C_6H_5COO^-$ $\alpha = 0,002$

* α — степень ионизации.

ВСАСЫВАНИЕ

Всасывание чужеродных соединений может происходить во рту, через желудочно-кишечный тракт, легкие и кожу. Всасывание изо рта и желудочно-кишечного тракта происходит в основном за счет простой диффузии. Мало вероятно, чтобы в данном случае вовлекались механизмы активного транспорта, так как всасывание пропорционально концентрации и на него не влияет одновременное всасывание соединений со сходной структурой. При активном транспорте, как, например, при всасывании урацила, транспортный механизм имеет ограниченные возможности и может быть исчерпан при увеличении концентрации или когда аналогичные соединения транспортируются этим же самым механизмом (табл. 2).

Таблица 2. Всасывание в кишечнике путем простой диффузии и активного транспорта (Brodie, 1964)

	Процент всасывания				
	0,2	0,5	1	5	10
Первоначальная концентрация <i>mM/л</i>					
Урацил (активный транспорт)	63	37	—	17	15
Салициловая кислота (простая диффузия)	—	52	58	—	53

Всасывание изо рта. Лекарства и другие чужеродные соединения всасываются изо рта посредством диффузии в слизистую оболочку полости рта и оттуда в кровеносную систему⁽¹⁴⁰⁾. Вещества, всосавшиеся изо рта, не подвергаются воздействию желудочно-кишечных пищеварительных соков и, более того, не поступают непосредственно в печень, как это происходит при всасывании из желудка и кишечника. Так как метаболизм чужеродных соединений происходит главным образом в печени, всасывание изо рта задерживает начало метаболизма и может продлить активность лекарства. Поэтому этот способ рекомендуется при применении определенных лекарств, особенно стероидных гормонов, которые при заглатывании становятся неактивными из-за быстрой дезактивации в печени.

Всасывание из желудка. Долгое время считалось, что за исключением этилового спирта всасывание из желудка является незначительным. Это в значительной степени справедливо для питательных веществ, особенно для макромолекул, для которых требуется пищеварение. Но теперь известно, что мно-

гие чужеродные соединения легко всасываются из желудка путем простой диффузии неионизированных молекул через слизистую. Так, наблюдения показали хорошее всасывание из желудка человека и крыс различных кислотных соединений, таких, как салициловая кислота, аспирин и барбитураты, но высокоионизированные сульфокислоты (сульфосалициловая кислота) и основания (хинин и амидопирин), которые значительно ионизируются при рН среды желудка, не всасываются. Это находится в согласии с предсказаниями на основе гипотезы распределения в соответствии с рН. Ясно, что всасывание является функцией растворимости соединения в липидах и прямо пропорционально концентрации раствора в желудке. У крыс сульфаниламид, сульфогуанидин и сульфотиазол всасывались посредством другого механизма, вероятно, фильтрацией через водные поры мембраны желудка⁽²¹⁰⁾.

Всасывание из тонкого кишечника. Кишечный эпителий, подобно слизистой желудка, легко пропускает недиссоциированные чужеродные молекулы путем простой диффузии. Слабые кислоты и основания всасываются из кишечника крыс со скоростью, определяемой их константами диссоциации (табл. 3) и растворимостью в липидах. Высокоионизированные кислоты и основания всасываются, но только медленно, возможно, с помощью механизма, который включает образование комплекса с кишечной слизью. Изменение рН содержимого кишечника меняет степень ионизации чужеродного соединения и, следовательно, степень всасывания (табл. 4).

Таблица 3. Всасывание чужеродных соединений из тонкого кишечника крыс

Соединение	pK_a	Процент всасывания
Кислоты:		
сульфосалициловая	<1	0
5-нитросалициловая	2,3	6
салициловая	3,0	30
4-оксипропиофенон	7,8	60
фенол	9,9	60
Основания:		
метанитроанилин	2,5	76
анилин	4,6	53
хинин	8,4	13
эфедрин	9,6	4
гидроксид тетраэтиламмония	>12	0

Таблица 4. Влияние pH на всасывание в кишечнике чужеродных соединений (Hogben и др. (169))

Соединение	pK _a	pH кишечного содержимого							
		3,6—4,3		4,7—5,0		7,1—7,2		7,8—8,0	
		α	% всасывания	α	% всасывания	α	% всасывания	α	% всасывания
Анилин	4,6	0,799	40	0,387	48	0,003	58	0,001	61
Хинин	8,4	> 0,999	9	0,998	11	0,941	41	0,760	54
Салициловая кислота	3,0	0,909	64	0,986	35	0,999	30	> 0,999	10
4-Оксипропиофенон	7,8	< 0,001	61	0,001	52	0,201	67	0,666	60

Некоторые чужеродные моносахариды, аминокислоты и пиримидины, например 5-фторурацил и 5-бромурацил, настолько подобны естественным соединениям, что всасываются путем активного транспорта, обеспечивающего всасывание питательных веществ.

Различные чужеродные макромолекулы, такие, как бактериальные токсины, также всасываются из кишечника в небольшой степени, вероятно, путем пиноцитоза.

Всасывание из толстого кишечника. Всасывание из толстого кишечника крыс очень напоминает всасывание из тонкого кишечника. Слабые кислоты и основания легко всасываются, в то время как высокоионизированные четвертичные аммонийные соединения и сульфокислоты всасываются очень медленно. Вещества, введенные в прямую кишку, всасываются главным образом из толстого кишечника, а жидкости, введенные в прямую кишку, могут подниматься даже до подвздошной кишки.

Факторы, влияющие на желудочно-кишечное всасывание. На всасывание чужеродных соединений из желудочно-кишечного тракта оказывает влияние ряд факторов.

Продвижение пищи — ускоренное опорожнение желудка уменьшает желудочное всасывание, но может усилить всасывание из кишечника. Усиленная перистальтика кишечника улучшает перемешивание его содержимого, что увеличивает всасывание, но также увеличивает и скорость опорожнения, понижая тем самым всасывание.

Скорость кровотока во внутренних органах — усиление кровотока через кишечник и увеличение объема крови, выбра-

сываемой из сердца, связанные с пищеварением и всасыванием пищи, могут также увеличить скорость всасывания чужеродных соединений.

Желудочно-кишечная секреция может привести к изменению рН, изменяя тем самым степень ионизации чужеродных соединений и их всасывание. Образование слизи также может влиять на всасывание, а ферменты (эстеразы и амидазы) могут вызывать гидролиз эфиров и амидов.

Присутствие других веществ — кальция, железа и иных металлов — может привести к образованию нерастворимых хелатных комплексов с некоторыми соединениями, например а тетрациклином, и уменьшить их всасывание.

Размер частиц чужеродных соединений влияет на степень растворения, в особенности плохо растворимых соединений, а следовательно, и на всасывание, так как последнее происходит только из раствора. Труднорастворимые слабые кислоты легче всасываются, если их принимать в виде их растворимых солей, так как кислая среда в желудке вызывает осаждение этих кислот в виде тонких суспензий.

Всасывание через кожу. Эпидермис — это липопротеиновый барьер, через который быстро проходят только растворимые в липидах вещества. Дерма, наоборот, очень пориста и проницаема как для липидорастворимых, так и для полярных растворенных веществ. Следовательно, липидорастворимые вещества проникают через кожу быстро, в то время как ионы и нерастворимые в липидах молекулы проникают очень медленно, минуя липидный барьер эпидермиса, через волосяные луковицы и сальные железы. Было установлено, что степень всасывания различных хлорированных веществ через кожу человека меняется в зависимости от толщины, васкуляризации, возраста и химического состава кожи⁽³¹¹⁾.

Лекарственное средство против проказы, дитофал (диэтилдитиолизифталат), легко всасывается через кожу и применяется как для местного, так и для общего воздействия путем втирания в кожу, поскольку обычные пути введения оказались неудовлетворительными⁽¹¹⁶⁾.

Всасывание из трахеи. Веронал, пентотал и сукцинилхонин в водных растворах у собак всасываются из трахеи^(146a).

Всасывание из легких. Липидорастворимые газы и пары легко всасываются из легких. В число их входят анестезирующие газы, закись азота, эфир, флюотан и т. п., летучие растворители, такие, как ароматические хлорированные углеводороды, и твердые вещества с высоким давлением паров, например бензедрин.

ТРАНСПОРТ ЧЕРЕЗ ТКАНЕВЫЕ БАРЬЕРЫ

После всасывания из желудочно-кишечного тракта, через кожу или легкие чужеродные соединения и их метаболиты могут проходить через очередные мембраны, проникая в ткани. Двумя такими тканевыми барьерами, которые хорошо изучены, являются гемато-энцефалический барьер и плацента.

Гемато-энцефалический барьер. Барьеры кровь — мозг и кровь — спинномозговая жидкость ведут себя как типичные липопротеиновые мембраны, и чужеродные молекулы транспортируются путем простой диффузии со скоростью, пропорциональной их растворимости в липидах. Некоторые участки мозга, а именно гипофиз, *area postrema* и *intercolumnar tubercle*, проницаемы также и для полярных молекул. Естественные субстраты, такие, как аминокислоты и сахара, переносятся через барьер с помощью активного транспорта. Соединения, достаточно схожие с естественными субстратами, например *m*-тирозин, могут переноситься с помощью этих же механизмов.

Липидорастворимые вещества могут покидать центральную нервную систему, преодолевая барьеры кровь — мозг и кровь — спинномозговая жидкость в обратном направлении, но основным путем выхода как липидорастворимых, так и полярных соединений является, по-видимому, фильтрация через ворсинки паутинной оболочки. Некоторые органические анионы (например, анионы парааминогиппуровой кислоты и фенолового красного) и катионы четвертичного аммониевого основания (например, катионы гекса- и декаметония) удаляются из центральной нервной системы с помощью активного транспорта через эпителий сосудистой оболочки⁽³¹⁹⁾.

Плацентарный барьер. Плацента состоит из активно метаболизирующей ткани, образуя сложный барьер между кровообращением матери и плода, и чужеродные соединения проникают в основном путем простой диффузии. Скорость переноса также зависит от размера молекул, так как плацента непроницаема для соединений с молекулярной массой более 1000.

Исследование транспорта чужеродных соединений через плаценту проводилось главным образом на лекарственных средствах, применяемых в акушерстве. Имеются полученные в экспериментах с химическими веществами доказательства, иллюстрирующие быстрый переход от матери к плоду этилового спирта, хлоралгидрата, паральдегида, хлорпромазина, газовых анестетиков общего действия, сульфамидов, антибиотиков и барбитуратов. Есть также косвенные доказательства транс-

порта через плаценту морфина, героина и других наркотиков, и известно, что у новорожденных детей от матерей-наркоманов обнаруживаются симптомы абстиненции. 10 000 детей с деформациями конечностей и другими патологическими признаками, рожденных женщинами, которые принимали талидомид во время беременности, являют собой еще одно печальное доказательство проникновения через плаценту чужеродных соединений. Четвертичное аммониевое основание, а также миорелаксанты (например, декаметоний и сукцинилхолин) проникают через плаценту с трудом, что и следует ожидать вследствие высокой степени их ионизации и низкой растворимости их в липидах.

Так как плацента является активной метаболизирующей тканью, чужеродные соединения во время переноса через нее могут также метаболизироваться, хотя типичное микросомальное окисление чужеродных соединений этой тканью не было обнаружено⁽⁷³⁾.

Другие тканевые мембраны. Клеточные мембраны, которые отделяют различные ткани от плазмы крови, в большинстве случаев также выступают в качестве инертных липопротеиновых барьеров, проницаемых для липидорастворимых молекул. Поэтому чужеродные соединения попадают в ткани путем простой диффузии неионизированных молекул, подобно пассивному транспорту, через другие биологические мембраны.

ВЫДЕЛЕНИЕ

Чужеродные соединения и их метаболиты выделяются главным образом с мочой и желчью. Однако они могут выводиться и с выдыхаемым воздухом, затем с молоком, слюной, секретцией в желудок и другие отделы желудочно-кишечного тракта.

Выделение с мочой. Выделение почками состоит из трех различных процессов, а именно клубочковой фильтрации, пассивного и активного канальцевого транспорта (рис. 1).

Клубочковая фильтрация. Образуется ультрафильтрат плазмы крови, который содержит чужеродные соединения и их метаболиты приблизительно в такой же концентрации, как в крови.

Пассивный канальцевый транспорт. Подобно другим биологическим мембранам канальцевый эпителий, в частности в дистальных канальцах, ведет себя как липопротеиновый барьер, пропуская липидорастворимые, неионизированные молекулы. Поэтому липидорастворимые соединения, находящиеся в клубочковом фильтрате в неионизированной форме, подвер-

гаются обратному всасыванию (реабсорбируются) в ток крови, тогда как соединения, характеризующиеся низкой растворимостью в липидах (например, веронал), реабсорбируются лишь частично. Более того, соединения, которые в моче ионизированы в большей степени, чем в плазме крови, имеют тенденцию к диффундированию через канальцевый эпителий из крови в клубочковый фильтрат. Таким образом, когда канальцевая моча более щелочная, чем плазма, в мочу легко проникают

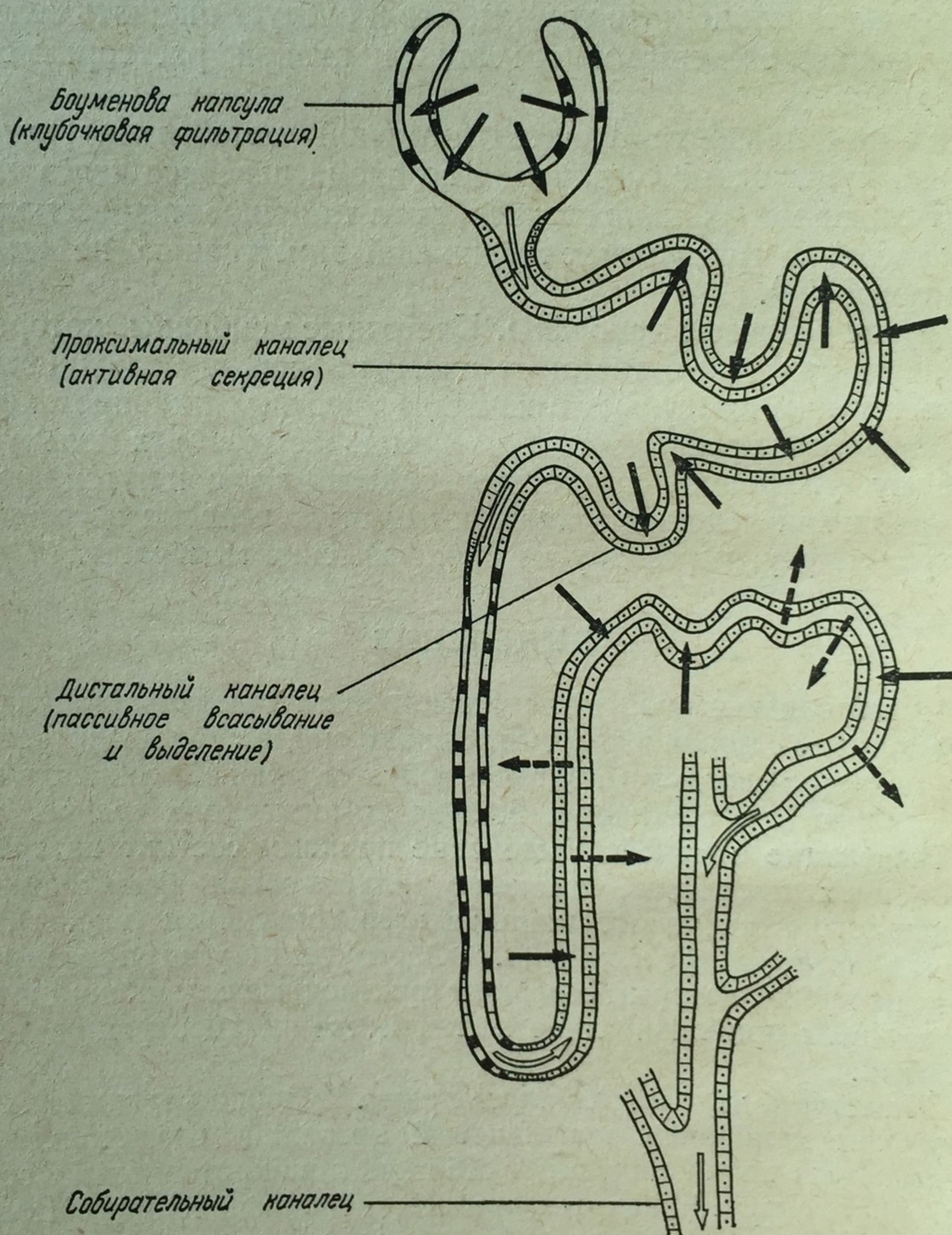


Рис. 1. Схема строения нефрона

слабые кислоты, и наоборот, если канальцевая моча более кислая, в нее переходят слабые основания. Скорость почечного выделения слабых органических электролитов поэтому в значительной степени зависит от рН мочи⁽²³⁴⁾. Скорость выделения, например, фенамина оказалась в 20 раз большей у людей, моча которых имела рН 5, чем у людей с рН мочи, равным 8⁽¹⁷⁾.

Активный канальцевый транспорт. Почечный канальцевый эпителий, кроме того, обладает по крайней мере двумя механизмами активного транспорта: одним — для выделения сильных органических кислот и другим — для выделения сильных оснований, причем оба механизма связаны с проксимальными канальцами (см. рис. 1). Соединения, выделяемые путем активного транспорта, высокоионизированы и могут выводиться в канальцевую мочу против высоких концентрационных градиентов. Мало вероятно, чтобы механизмы активного транспорта для сильных и слабых органических электролитов значительно различались; по-видимому, нерастворимые в липидах ионные формы и тех, и других выделяются посредством этих механизмов. Некоторые органические кислоты и основания, которые, как известно, выделяются путем активного транспорта, представлены в табл. 5.

Подобные выделительные механизмы органических кислот имеются также и в печени, центральной нервной системе и глазах, хотя в двух последних тканях они не так хорошо выражены, как в почках и печени.

Таблица 5. Органические кислоты и основания, выделяемые в почечные канальцы путем активного транспорта

Кислоты	Основания
Сульфокислоты	Тетраалкиламмоний
Гиппуровая кислота и другие ациламинокислоты	N-метилникотинамид
Глюкурониды (сложные и простые эфиры)	Холин
Сложные эфиры серной кислоты	Гексаметоний (гексоний)
Ароматические кислоты	Гистамин
Сульфамиды	Гуанидин
Гетероциклические карбоновые кислоты (индолилуксусная кислота, пенициллины, диодраст, или кардиотраст, и др.)	Тиамин
Тиазиды и ацетазоламид	Серотонин
Пробенецид	Мекамиламин
Щавелевая кислота	Хинин

Вещества, выделяемые одним и тем же механизмом активного транспорта, конкурируют друг с другом, и скорость выделения одного соединения уменьшается при появлении другого. Этот феномен используется в фармакологической практике для замедления выделения лекарств и поддержания их концентрации в крови на терапевтическом уровне; в качестве примера можно привести конкурирующее действие пробенецида и каринамида на выделение пенициллина.

Эндогенные аминокислоты и сахара реабсорбируются из канальцевой мочи путем активного транспорта; с помощью такого механизма происходит активная реабсорбция определенных чужеродных соединений, таких, как парааминогиппуровая кислота. Введение альфа-метилдопа создает обратимое появление аминокислот в моче, что обусловлено, по-видимому, конкуренцией катехина в процессе канальцевой реабсорбции нейтральных аминокислот⁽³⁵⁰⁾.

Поэтому вообще относительно полярные, нерастворимые в липидах метаболиты и конъюгаты не так легко реабсорбируются из почечных канальцев и легче выделяются механизмами активного транспорта, чем исходные неполярные и растворимые в липидах чужеродные соединения. В результате достигается высокий почечный клиренс и как следствие быстрое удаление чужеродного соединения из организма.

Влияние связывания с белками. Скорость выделения соединения с мочой может уменьшаться вследствие связывания с белками плазмы. Влияние связывания с белками на выделение различных производных салициловой кислоты у крыс⁽¹⁹¹⁾ показано в табл. 6.

Таблица 6. Влияние связывания с белками на выделение производных салициловой кислоты в моче у крыс (Kaketі и др.⁽¹⁹¹⁾)

Производные салициловой кислоты	Степень связывания с белками сыворотки (%)	Константа скорости почечной экскреции * (час ⁻¹)
Салициловая кислота	78	0,04
Ацетилсалициловая кислота (аспирин) . .	61	0,04
Парааминосалициловая кислота	47	0,33
Гентизиновая кислота	46	0,38
Амид салициловой кислоты	44	0,67

* Доля находящегося в организме животного соединения выделяющаяся за 1 час.

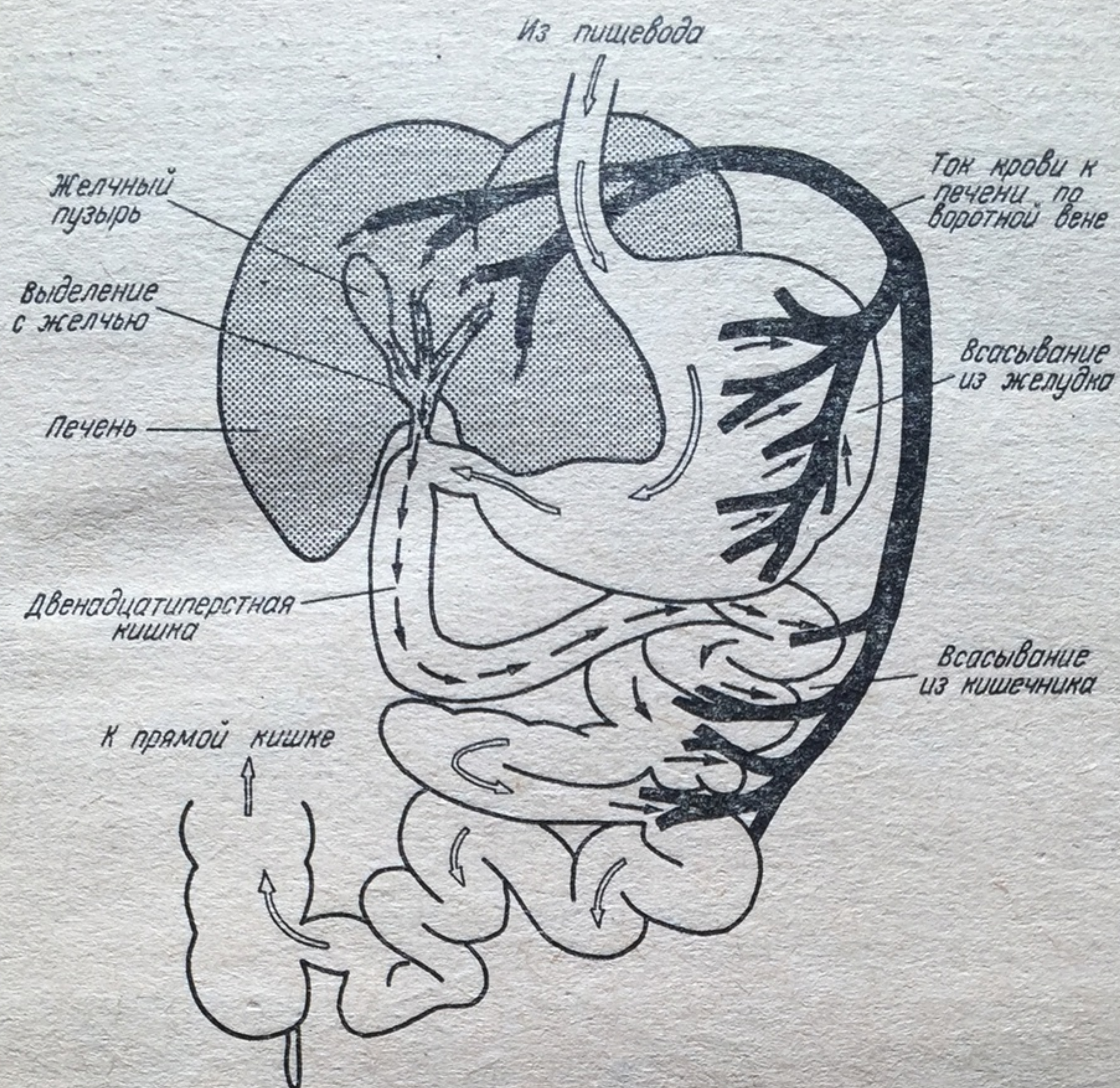


Рис. 2. Внутрипеченочное кровообращение

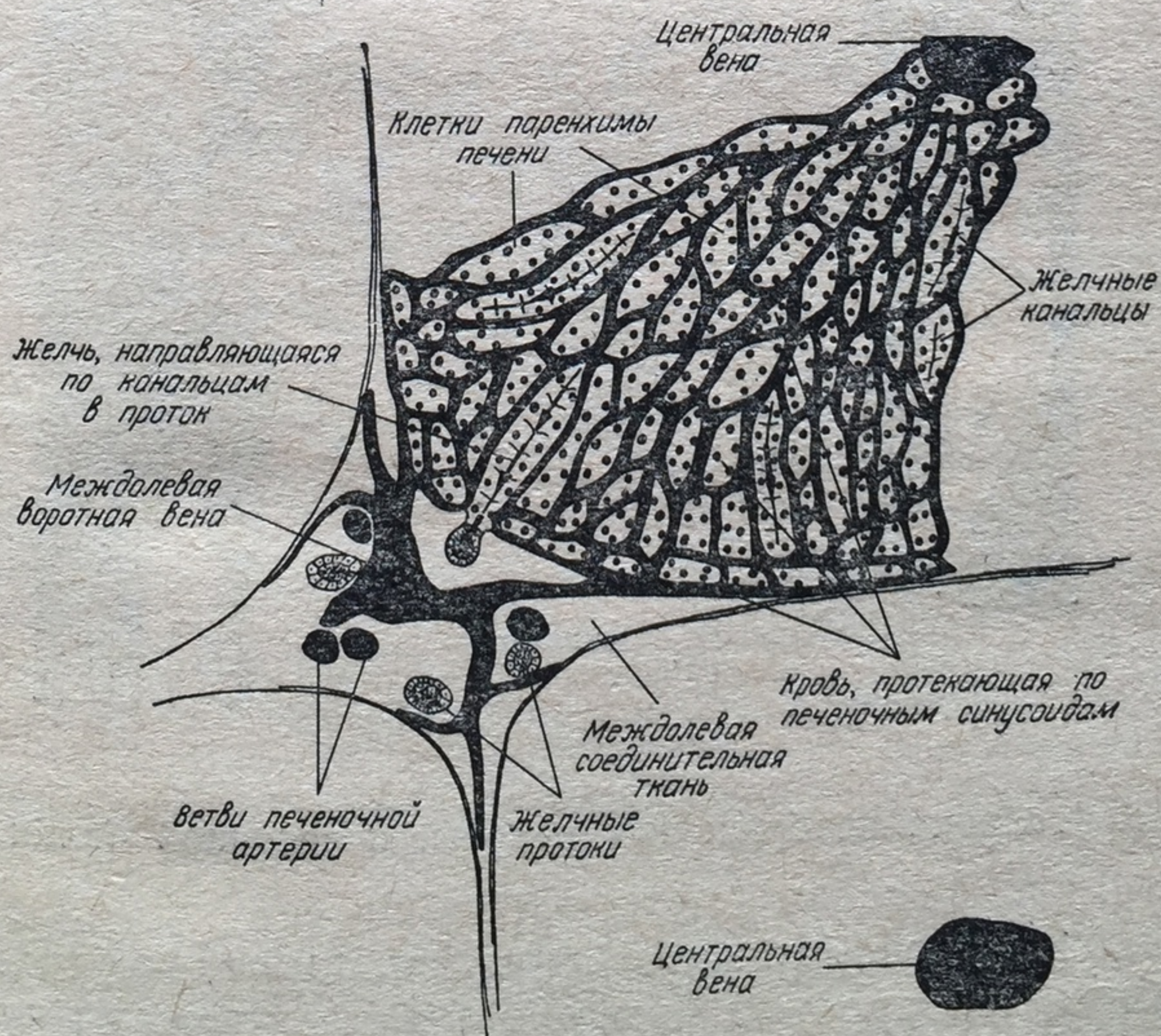


Рис. 3. Схематическое изображение разреза части печеночной доли

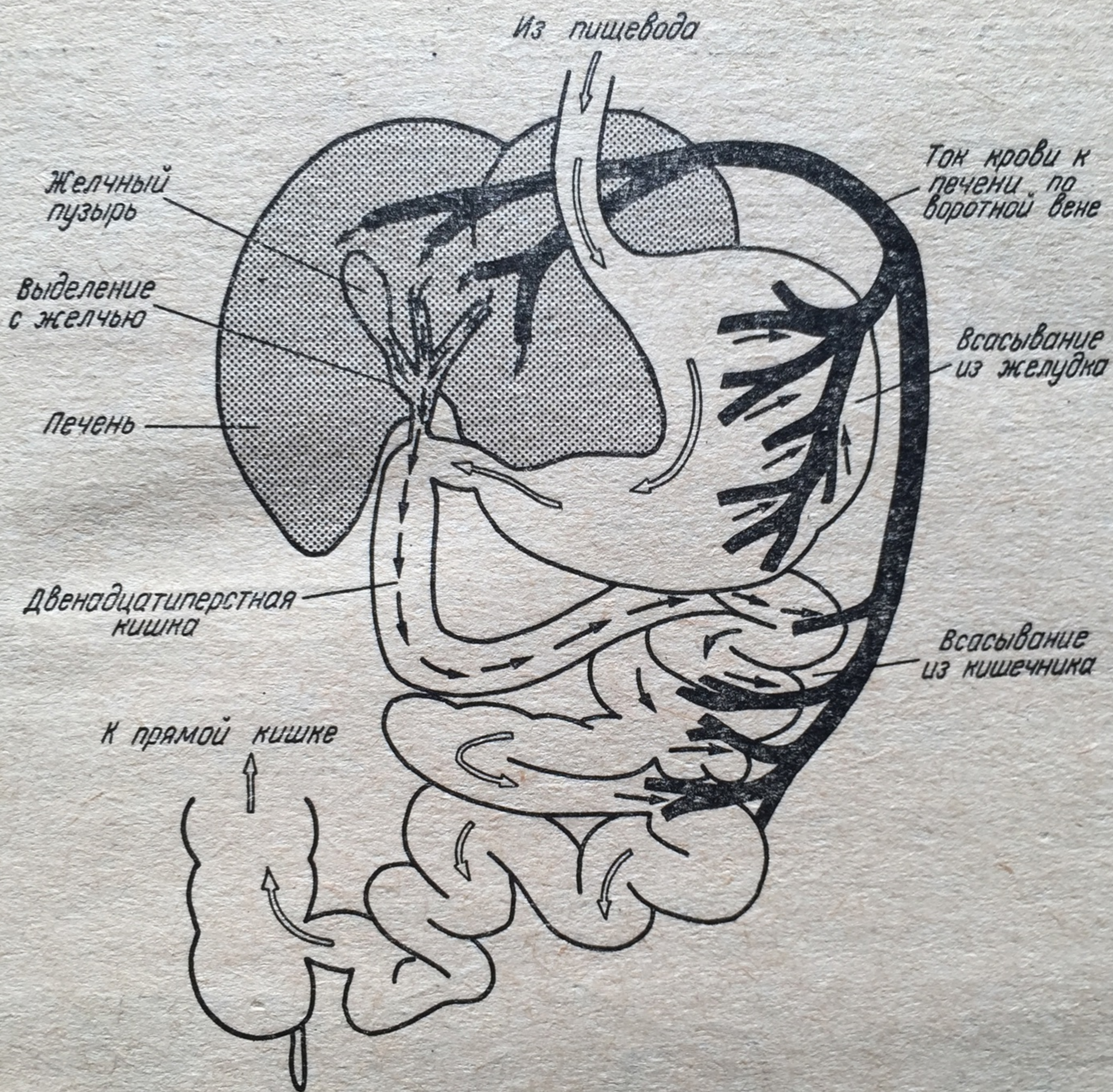


Рис. 2. Внутрипеченочное кровообращение

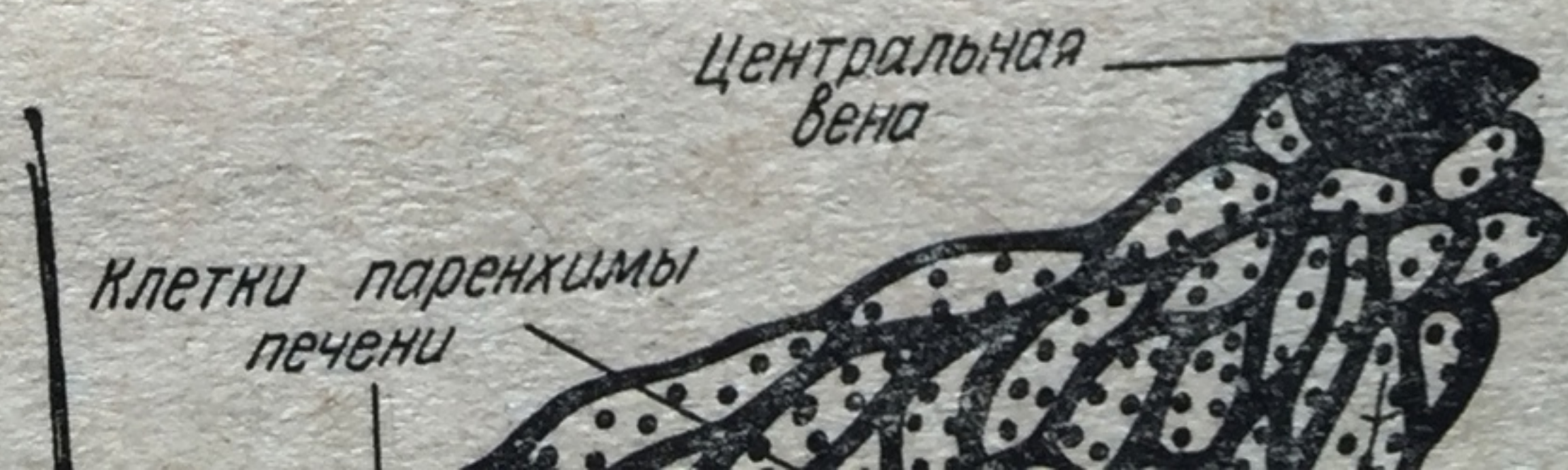




Рис. 2. Внутрпеченочное кровообращение

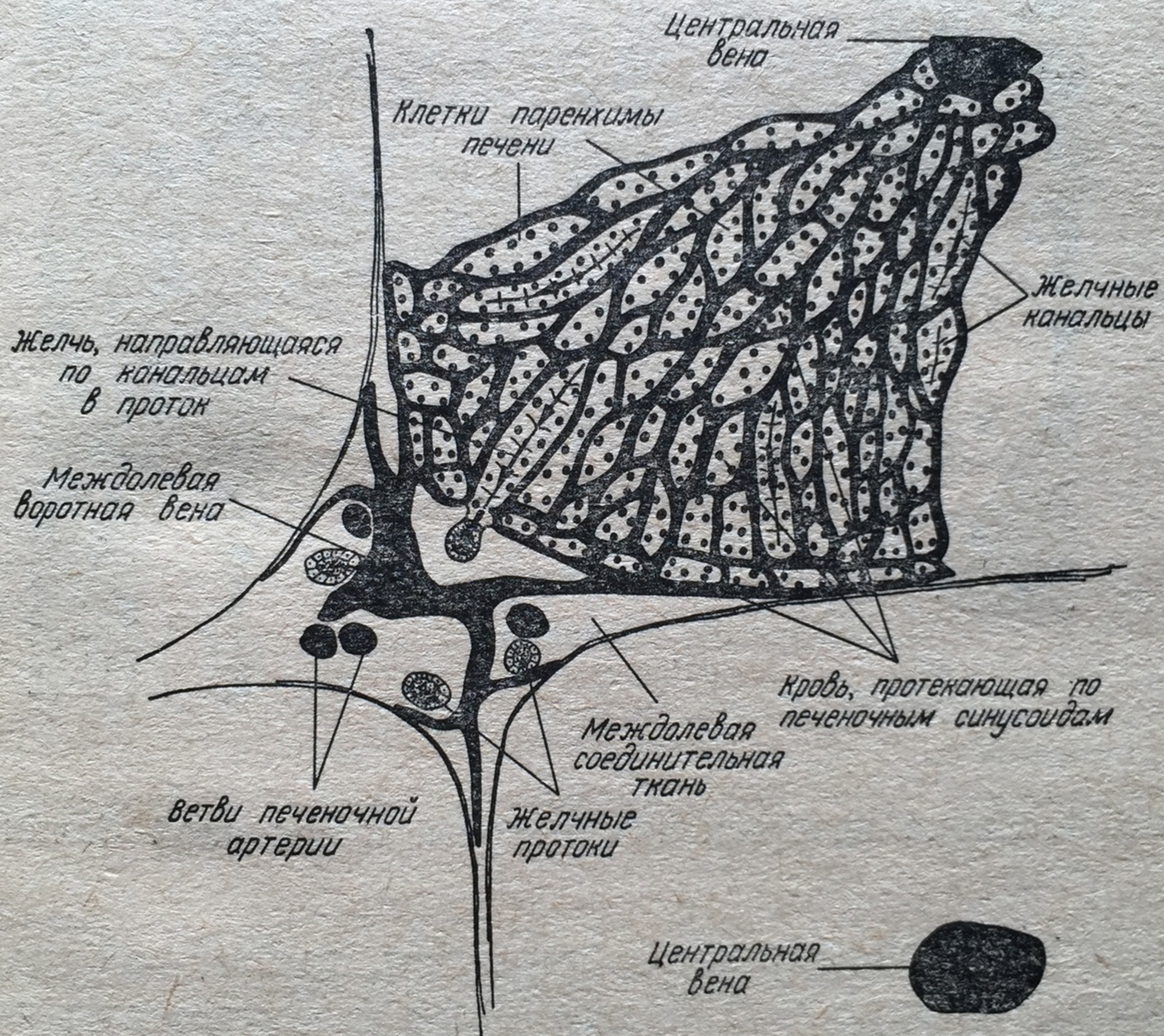


Рис. 3. Схематическое изображение разреза части печеночной доли

Выделение с желчью. Кровь, содержащая чужеродные соединения, всосавшиеся из желудочно-кишечного тракта, поступает в печень по воротной вене, проходит через печеночные синусоиды и возвращается в систему циркуляции по центральной вене (рис. 2). Чужеродные соединения всасываются из крови печеночных синусоидов в паренхиматозные клетки печени и затем транспортируются уже в виде метаболитов или конъюгатов в желчь или возвращаются в кровь синусоидов печени для окончательного выделения почками (рис. 3). Клетки паренхимы печени обладают высокопроницаемыми мембранами, так что граница между кровью и желчью чрезвычайно пориста и пропускает большинство молекул и ионов, по величине меньше белковых (рис. 4). Поэтому многие вещества содержатся в желчи в концентрациях, близких к таковым в кро-



Рис. 4. Схема изображения разреза печеночной балки

ви, однако высокополярные соединения, такие, как соли желчных кислот, глюкуронид билирубина и конъюгаты чужеродных соединений, выделяются в желчь в значительно более высоких, чем в крови, концентрациях, путем процесса актив-

конъюгатов в желчь или возвращаются в кровь синусоидов печени для окончательного выделения почками (рис. 3). Клетки паренхимы печени обладают высокопроницаемыми мембранами, так что граница между кровью и желчью чрезвычайно пориста и пропускает большинство молекул и ионов, по величине меньше белковых (рис. 4). Поэтому многие вещества содержатся в желчи в концентрациях, близких к таковым в кро-



Рис. 4. Схема изображения разреза печеночной балки

ви, однако высокополярные соединения, такие, как соли желчных кислот, глюкуронид билирубина и конъюгаты чужеродных соединений, выделяются в желчь в значительно более высоких, чем в крови, концентрациях, путем процесса актив-

ного транспорта. По-видимому, это активное выделение возможно лишь для соединений, которые находятся в крови в виде анионов, имеют молекулярную массу¹ более 300 и связаны с белками плазмы⁽⁴¹⁾.

Желчная секреция может зависеть также от связывания чужеродных соединений с белками печеночной клетки. Так, скорость выделения ряда азокрасителей является функцией соотношений между связыванием с белками печени и связыванием с белками плазмы^(271a). Некоторые органические катионы, например новокаиномид этабромида и мепиперфенидола, но не декаметония или тетраэтиламмония, подобным образом выделяются в желчь с помощью механизма активного транспорта⁽²⁸⁸⁾.

Выделение с желчью чужеродных соединений не одинаково у различных видов животных и наиболее выражено у собак и крыс^(1a). Выделение с желчью зависит также от размера молекул и усиливается с увеличением молекулярной массы соединения; например, в желчь крыс выделяются глюкурониды 4-оксибифенила и 4,4'-диоксибифенила, но не парааминофенола (табл. 7). Наличие свободных гидроксильных групп также, по-видимому, усиливает выделение соединения с желчью, так как моноглюкуронид 4,4'-диоксибифенила выделяется легче, чем глюкуронид 4-оксибифенила.

Таблица 7. Выделение с желчью некоторых конъюгированных чужеродных соединений (Williams и др.⁽³⁴⁸⁾)

Конъюгаты *	Молекулярная масса	Процент дозы, выделенный за 24 часа
Парааминофенилглюкуронид	285	0
4-Оксибифенилглюкуронид	346	58
4,4'-Диоксибифенилмоноглюкуронид	362	92
Гиппуровая кислота	179	0
4-Аминогиппуровая кислота	194	2
4-Амино-3-йодгиппуровая кислота	320	25

* Конъюгаты вводились внутрибрюшинно.

¹ Согласно введенной с 1 января 1963 г. Государственным стандартом 9867-61 в Советском Союзе Международной системы единиц, принятой XI Генеральной конференцией по мерам и весам, следует использовать термин «молекулярная масса», а не «молекулярный вес». — Прим. ред.

Усиление выделения в желчь, которое происходит при увеличении молекулярной массы, сопровождается уменьшением выделения в мочу.

Это хорошо иллюстрируется на примере замещенных флюоресцеиновых красителей (табл. 8)⁽³³⁹⁾.

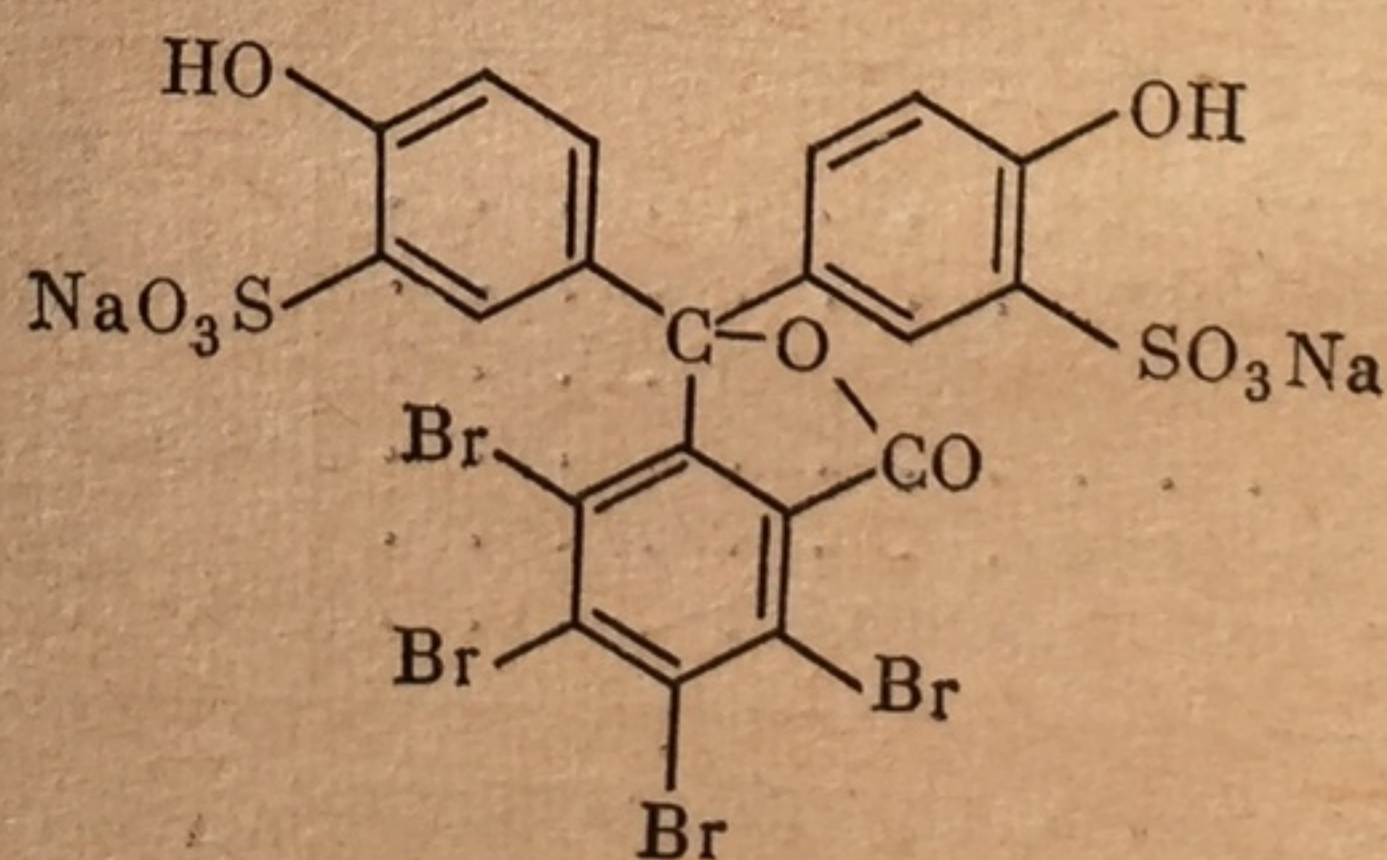
Таблица 8. Пути выделения флюоресцеиновых красителей (Webb и др.⁽³³⁹⁾)

Краситель *	Молекулярная масса	Среднее выделение за 2 часа	
		в мочу (% дозы)	в желчь (% дозы)
Флюоресцеин	332	30**	14**
4,5-Дибромфлюоресцеин	490	4,6**	29**
4,5-Дийодфлюоресцеин	584	5,2**	32**
2, 4, 5, 7-Тетрабромфлюоресцеин	648	3,9	63
4,5-Дибром-2,7-дийодфлюоресцеин	742	3,0	52
2, 4, 5, 7-Тетрайодфлюоресцеин	836	1,3	55
2, 4, 5, 7-Тетрабром-12, 13, 14, 15-тетрахлорфлюоресцеин	786	0	66

* Красители вводились внутривенно.

** Выделялись частично в виде глюкуронидов.

Сульфобромфталейн (дисульфонат фенолтетрабромфталейна) является соединением, которое в очень больших количествах выделяется в желчь и по этой причине применяется в клинике для проверки функции печени. У крыс он выделяется в желчь в виде сульфобромфталейнглутатиона и других аминокислотных конъюгатов, образованных путем конденсации сульфобромфталейна с глутатионом, вероятно, без удаления атомов брома⁽⁶⁷⁾.



Сульфобромфталейн

Другим соединением, которое в значительной степени выделяется в желчь, является тритерпеноидлакричная кислота: у крыс 90—100% дозы, введенной внутрибрюшинно, появляется в желчи в виде конъюгатов.

Внутрипеченочная циркуляция. Чужеродные соединения выделяются в желчь главным образом в виде конъюгатов, которые могут подвергаться гидролизу гидролитическими ферментами (β -глюкуронидазы, сульфатазы и др.), находящимися в желчи, или ферментами кишечного секрета и флоры. Известно, что многие глюкурониды (например, глюкуронид фенола, эстриол и хлорамфеникол) подвергаются гидролизу в кишечнике; простые эфиры серной кислоты, по-видимому, более устойчивы. Так как конъюгаты являются полярными соединениями, мало вероятно, чтобы они легко реабсорбировались из кишечника не в виде продуктов их гидролиза; что касается неполярных соединений, то они могут хорошо реабсорбироваться и транспортироваться в печень, реконъюгироваться и снова выделяться в желчь. Такой цикл выделения в желчь, реабсорбирования в кишечнике и повторного выделения известен под названием внутрипеченочной циркуляции (см. рис. 2) и наблюдается у крыс при введении им хлорамфеникола, стильбэстрола и, вероятно, многих других чужеродных соединений, таких, как сульфамиды пролонгированного действия.

Выделение с выдыхаемым воздухом. Многие летучие соединения выделяются неизмененными с выдыхаемым воздухом путем процесса, аналогичного перегонке с водяным паром. Бензол, фторбензол и хлорбензол выделяются по этому пути интенсивно, а бромбензол, йодбензол, нитробензол и анилин — менее интенсивно (табл. 9).

Таблица 9. Выделение некоторых ароматических соединений с выдыхаемым воздухом у кроликов

Соединение	Давление водяных паров (мм рт. ст. при 37° С)	Количество соединения, выделенного в неизмененном виде с выдыхаемым воздухом (% дозы) *
Бензол	160	39
Фторбензол	130	44
Хлорбензол	23	27
Бромбензол	8,5	6
Йодбензол	2,5	3
Нитробензол	1	1
Анилин	1,5	1

* Дозы *per os* около 0,5 г/кг.

Желудочная секреция. В соответствии с гипотезой распределения в зависимости от рН органические основания, значительно ионизированные при рН желудочного сока, должны выделяться из плазмы крови в желудок. На этот путь выделения не обращали должного внимания до обнаружения того факта, что различные медикаменты, введенные парентерально, и другие чужеродные соединения (анилин, аминопирин, хинин, дроморан, мекамиланин и др.) могут выделяться в желудочный сок⁽²⁹⁸⁾. Органические кислоты и очень слабые основания (например, ацетанилид, $pK_a = 0,3$), очень мало ионизированные при рН 1, не выделяются в желудочный сок в сколько-нибудь значительных количествах. Выделение никотина в желудок связывают с его ролью в образовании пептической язвы⁽³⁾.

Кишечная секреция. Аналогично этому слабые органические кислоты и основания, хорошо ионизированные при рН кишечного содержимого (рН 5,3), должны выделяться путем пассивного транспорта из плазмы крови в кишечник при соответствующем градиенте концентрации. Точно так же можно ожидать выделения органических кислот в щелочной сок поджелудочной железы.

Выделение с другими секретами. Выделение чужеродных соединений в незначительной степени происходит также путем пассивного транспорта неионизированных молекул в секреты различных желез.

Пот. Дитофал (диэтилдитиолизифталат), лекарственное средство против проказы, является необычным в том отношении, что оно выделяется в пот человека в количествах, равных или превышающих суммарное выделение с мочой и калом⁽¹¹⁷⁾. Сульфамиды в следовых количествах также выделяются с потом.

Слюна. Сульфамидные препараты выделяются в слюну околоушной железы человека (рН 5,5—7,8), но, как и следовало ожидать на основании гипотезы распределения в соответствии с рН, в концентрации, меньшей, чем в плазме, где они встречаются в свободном состоянии. Однако сульфамиды, люминал и другие кислотные медикаменты выделяются со слюной околоушной железы жвачных животных в более высоких концентрациях, так как их слюна щелочная (рН 8,2—8,4)⁽²⁷⁵⁾. Было высказано предположение, что пенициллин активно выделяется слюнными железами^(25a).

Молоко. Известно, что большое количество чужеродных соединений выделяется с молоком млекопитающих, а загрязнение коровьего молока остатками пестицидов и антибиотиками, применяемыми в ветеринарной терапии, является

серьезной сельскохозяйственной проблемой⁽³⁰³⁾. Более того, известно, что у человека лекарства, принятые матерью, могут попасть к ее грудному ребенку; так, этиловый спирт, аспирин, пурген, барбитураты, кофеин, морфин, никотин и другие медикаменты выделяются с молоком человека⁽²⁰⁸⁾.

Половые секреты. Гиппуровая кислота — глициновый конъюгат бензойной кислоты — была обнаружена в эстральном секрете коров⁽¹³⁴⁾.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ В ТКАНЯХ

Хорошо растворимые в липидах чужеродные соединения, такие, как гексахлорбензол, тиобарбитураты, дибенамин и дибензилин, характеризуются тенденцией локализоваться в жировых тканях с простым распределением неионизированных молекул между внутриклеточными липидами и жидкостями организма. Хлорированные углеводородные пестициды накапливаются поэтому в жировых тканях и вследствие их химической стабильности достигнутая концентрация долгое время поддерживается на постоянном уровне, установившемся в результате равновесия между поступлением, метаболизмом и выделением. Основным пестицидом, встречающимся в жире человека, является ДДТ (3 : 1 000 000) и его метаболит ДДЭ [2,2-бис-(парахлорфенил)-1,1-дихлорэтилен] (7 : 1 000 000). Другие пестициды, такие, как гаммексан (0,6 : 1 000 000), обнаружены в намного меньших концентрациях⁽¹⁶⁸⁾. Альдрин и гептахлор не накапливаются как таковые, но они были найдены в жировых тканях в виде эпоксидных метаболитов диэлдрина и гептахлорэпоксида.

Салицилазосульфопиридин — антибактериальный препарат, который, возможно, влияет на метаболизм в соединительной ткани, как было показано, имеет сродство к эластину и коллагену. Вместе со своим метаболитом, 5-аминосалициловой кислотой, он способен в значительной степени связываться с соединительной тканью и локализоваться в брюшной, плевральной и синовиальной жидкостях⁽¹⁵³⁾. Тетрациклиновые антибиотики обладают сродством к костной и зубной тканям и концентрируются в кальцифицирующих тканях как *in vivo*, так и *in vitro*, обуславливая характерное оранжевое окрашивание⁽⁹²⁾. Было также показано, что транквилизатор хлорпромазин и его метаболиты локализуются в мозге, частично в коре мозга и гиппокампе^(58a).

Связывание с белками. Чужеродные соединения могут связываться белками крови и тканей и, будучи связанными,

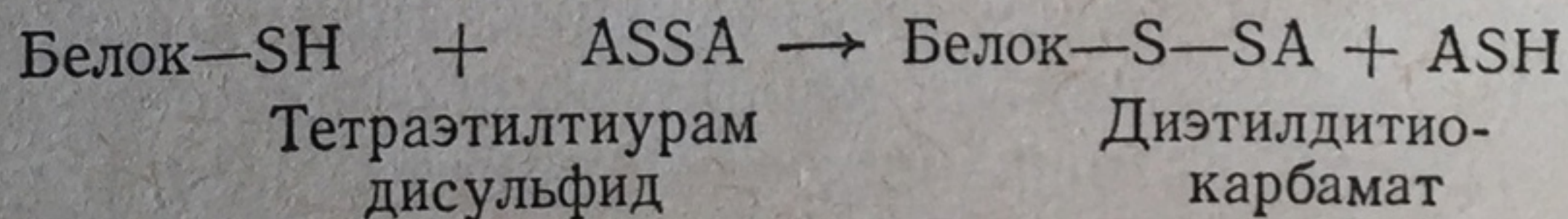
обычно не могут транспортироваться через биологические мембраны. Количественно это зависит как от степени и прочности связывания, так и от количества белков, с которыми осуществляется связывание^(60a, 277c). Если связывание обратимо, существует равновесие между связанной и не связанной с белками формами, которое описанным ниже образом влияет на транспорт через биологические мембраны.

Белком плазмы, наиболее часто вовлекаемым в связывание чужеродных молекул, является альбумин, и положение, по которому происходит связывание молекул кислых соединений, как полагают, — N-концевая аминокислота (аспарагиновая кислота). Это положение занимают также эндогенные субстраты, например кетокислоты, жирные кислоты, билирубин и гормоны, которые могут быть конкурентно вытеснены кислотными чужеродными соединениями.



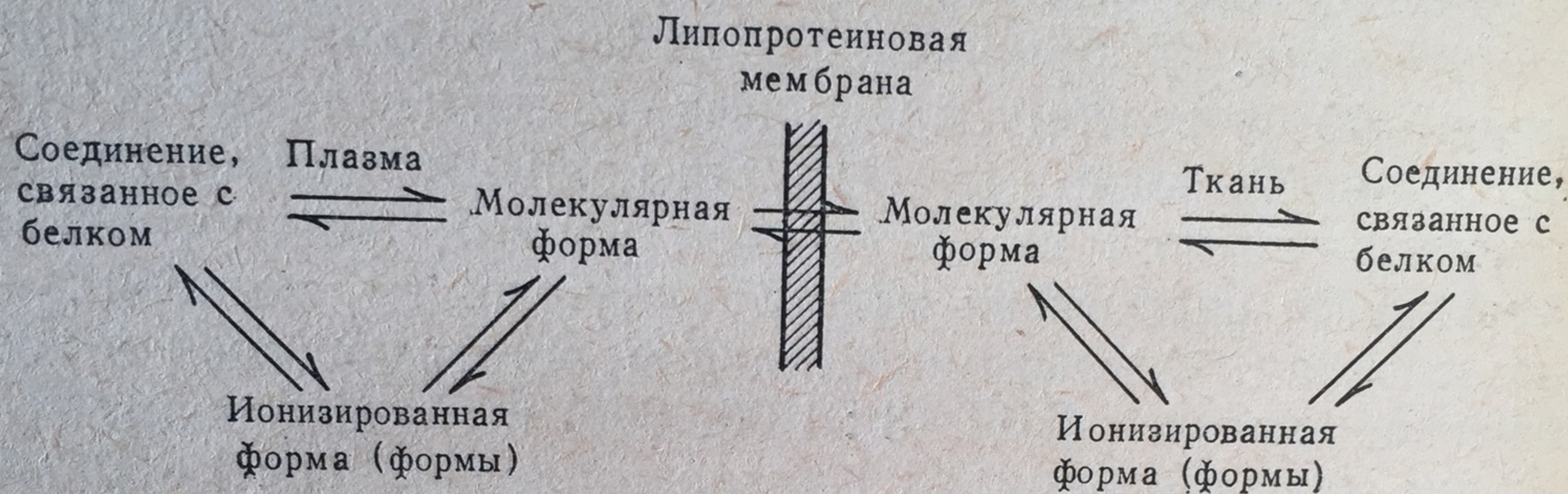
У недоношенных детей глюкуронидная конъюгация билирубина недостаточна, и большая часть пигмента транспортируется в кровь, будучи связанной с белками плазмы. Медикаменты, такие, как сульфамиды, обладающие большим сродством к белкам плазмы^(186a), могут вытеснять билирубин из соединений с белком, вызывая гипербилирубинемию и желтушность мозговых ядер (поражение мозга билирубином)⁽³¹⁴⁾.

Кроме этого, устойчивое связывание с альбумином может происходить путем взаимодействия с сульфгидрильными группами белка, а тетраэтилтиурамдисульфид (антабус) присоединяется к альбумину сыворотки, образуя смешанные дисульфиды⁽³¹³⁾:



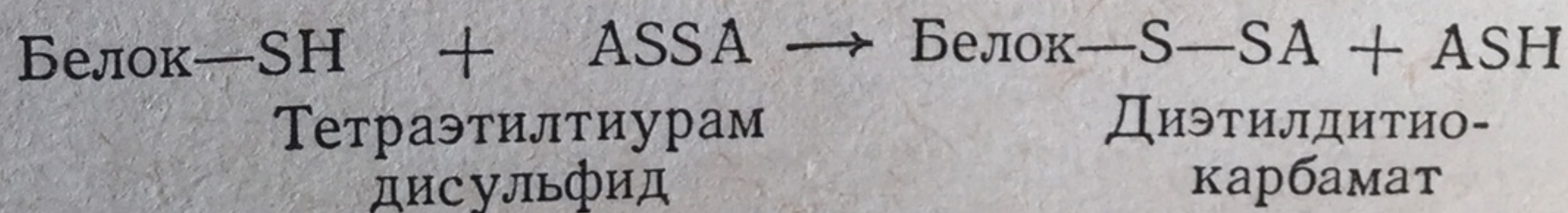
Глобулины сыворотки также участвуют в связывании чужеродных соединений, таких, как сульфобромфталейн, индоцианин зеленый^(11a) и некоторые сульфамиды^(60a).

чужеродных молекул, является альбумин, и положение, по которому происходит связывание молекул кислых соединений, как полагают, — N-концевая аминокислота (аспарагиновая кислота). Это положение занимают также эндогенные субстраты, например кетокислоты, жирные кислоты, билирубин и гормоны, которые могут быть конкурентно вытеснены кислотными чужеродными соединениями.



У недоношенных детей глюкуронидная конъюгация билирубина недостаточна, и большая часть пигмента транспортируется в кровь, будучи связанной с белками плазмы. Медикаменты, такие, как сульфамиды, обладающие большим сродством к белкам плазмы^(186a), могут вытеснять билирубин из соединений с белком, вызывая гипербилирубинемию и желтушность мозговых ядер (поражение мозга билирубином)⁽³¹⁴⁾.

Кроме этого, устойчивое связывание с альбумином может происходить путем взаимодействия с сульфгидрильными группами белка, а тетраэтилтиурамдисульфид (антабус) присоединяется к альбумину сыворотки, образуя смешанные дисульфиды⁽³¹³⁾:



Глобулины сыворотки также участвуют в связывании чужеродных соединений, таких, как сульфобромфталейн, индоцианин зеленый^(11a) и некоторые сульфамиды^(60a).

Связывание с белками зависит от рН в силу воздействия концентрации ионов водорода на ионизацию как белка, так и чужеродного соединения. Связывание с белками отличается у различных видов; связывание сульфамидных препаратов с белками плазмы происходит более интенсивно у человека, чем у мышей, крыс, кроликов и большинства других млекопитающих⁽¹³⁷⁾.

Значительное связывание с белками может привести к уменьшению скорости метаболизма чужеродных соединений, а ацетилирование сульфамидных препаратов заметно снижается из-за связывания с альбумином плазмы⁽⁴⁾. Связывание с белками может по той же причине уменьшать скорость выделения чужеродного соединения почками, однако, хотя связывание сульфамидов с белками плазмы уменьшает выделение почками свободных медикаментов, оно (связывание), по-видимому, не влияет на образование и выделение глюкуронидных конъюгатов.

Чужеродные соединения, такие, как некоторые антибиотики и канцерогены, могут связываться также с нуклеиновыми кислотами. Актиномицин и, возможно, также афлатоксин^(61a) связываются с ДНК и препятствуют зависящему от ДНК синтезу РНК. Профлавины связываются и с ДНК, и с РНК, приводя к генетическим мутациям и угнетению синтеза как РНК, так и белка⁽²⁹⁴⁾.

Канцерогенез. Многие химические соединения (например, полициклические углеводороды, ароматические амины, азосоединения и нитрозамины) вызывают рак у человека и животных. Считают, что первоначальное поражение осуществляется взаимодействием канцерогена или метаболита с белками или нуклеиновыми кислотами тканей. Некоторые канцерогены активны как таковые (прямые или непосредственные канцерогены) и вступают во взаимодействие непосредственно с клеточными образованиями, вызывая биохимическое повреждение. Другие канцерогены (косвенные канцерогены) активируются *in vivo* метаболическими превращениями, образуя непосредственные канцерогены, которые затем взаимодействуют с тканями. Метаболические превращения, кроме того, обезвреживают канцерогены, превращая их в неканцерогенные соединения, аналогично дезактивации медикаментов.

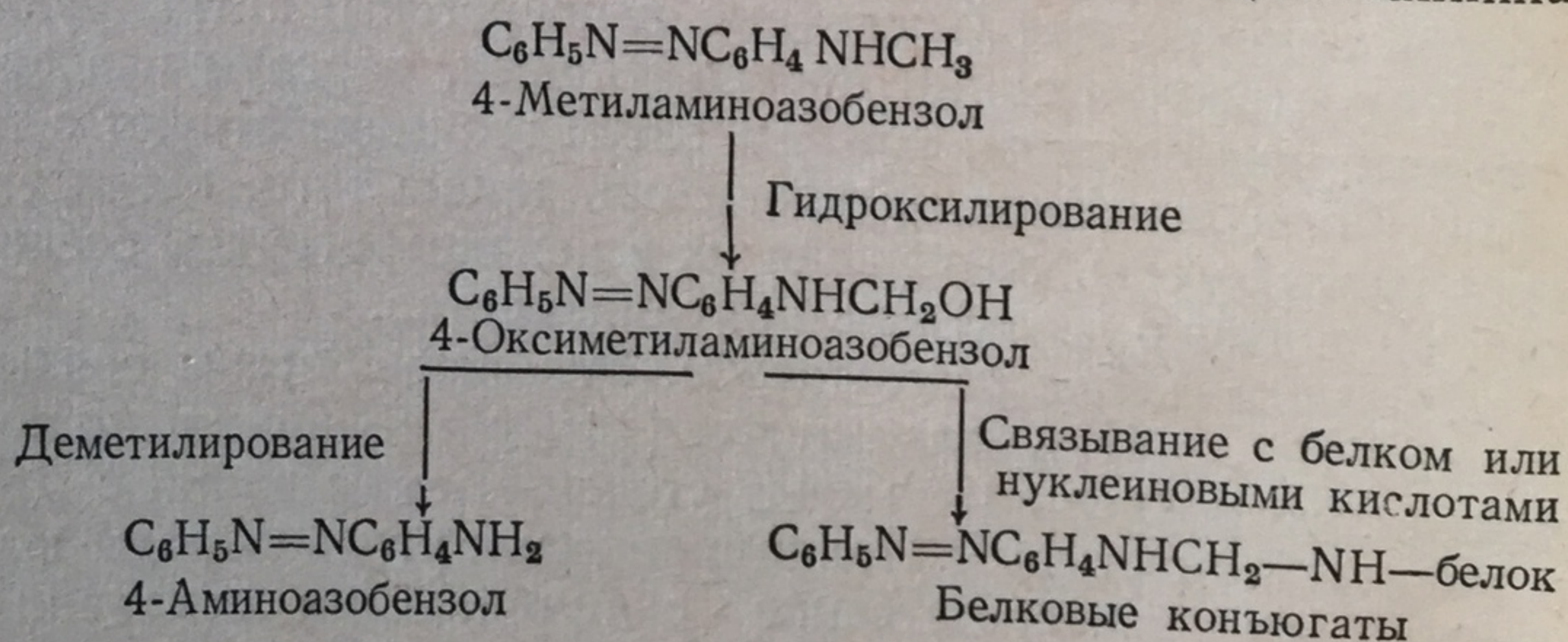
Полициклические углеводороды. Эти канцерогены связываются с ДНК, РНК и белками кожи мышей, обнаруживая положительную корреляцию между степенью связывания с ДНК и канцерогенностью⁽⁴⁸⁾. Полициклические углеводороды могут соединяться непосредственно с пуриновыми основаниями

ДНК и РНК или могут вести себя как активные эпоксидные метаболиты⁽²⁹⁾. Было показано, что другие метаболиты, а именно S-арилцистеины, включаются в рибосомальный белок, хотя сомнительно, чтобы этим можно было объяснить более чем незначительную часть связывания углеводорода с белком⁽⁵⁰⁾.

Полициклические амины. Это косвенные канцерогены, которые метаболизируются в гидроксиламиновые производные и ортоаминофенолы, каждый из которых может быть непосредственным канцерогеном. Например, активным метаболитом 2-нафтиламина, оказывающим канцерогенное действие на мочевой пузырь, является, по-видимому, 2-нафтилгидроксилламин⁽²⁹⁾. Также считают, что непосредственные канцерогены 2-ацетамидофлюорен⁽¹⁷⁸⁾, транс-4-ацетиламиностильбен⁽²⁾, 4-аминобифенил, 4,4'-диаминобифенил (бензидин) и другие канцерогенные ароматические амины⁽²⁹⁾ являются гидроксиламиновыми производными. Таким путем эти полициклические амины метаболизируются в более токсические соединения в противоположность более обычному процессу дезинтоксикации.

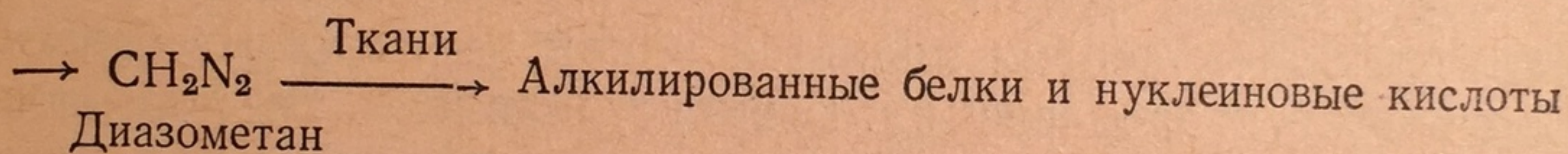
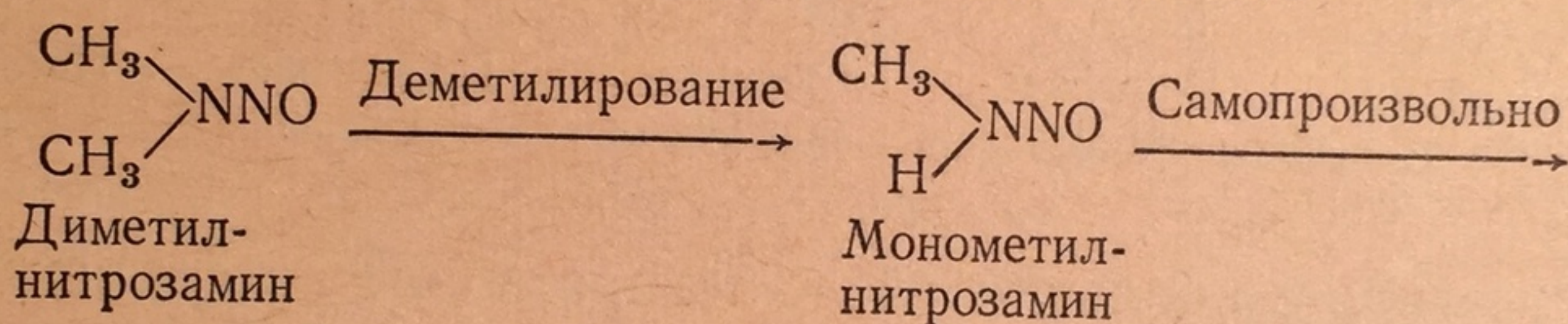
Как 2-ацетамидофлюорен (ААФ), так и его гидроксиламиновый метаболит (N-окси-ААФ) связаны с белком, эритроцитами^(341a), РНК^(225a) и ДНК^(308a). Фториды угнетают связывание гидроксиламинового метаболита с белком; это дает возможность предположить, что дальнейший метаболизм происходит до связывания⁽¹⁷⁸⁾. Связывание происходит также с деацетилированным продуктом, N-гидроксиламинофлюореном^(341b), но не с его пространственным изомером 1-окси-ААФ⁽¹¹⁾; предполагают, что высокоактивный ортохинонимин является конечным непосредственным канцерогеном⁽²⁴⁰⁾.

Аминоазобензоловые производные. Это также косвенные канцерогены, которые метаболизируются в непосредственные, вероятно, N-окси- или N-оксиметилловые производные. Предполагают, что канцероген 4-диметиламиноазобензол связывается с клеточными компонентами посредством конденсации Манниха



4-оксиметиламиноазобензолового метаболита с аминокруппами белка, РНК и ДНК^(278,279) или посредством взаимодействия N-оксиметаболита метиламиноазобензола с метиониновыми боковыми цепями белков^(297a).

Алифатические диалкилнитрозамины. Эти печеночные канцерогены быстро метаболизируются в моноалкилнитрозамины, которые затем самопроизвольно распадаются в диазоалканы. Эти последние являются сильнодействующими алкилирующими агентами по отношению к белкам, нуклеиновым кислотам и другим клеточным компонентам и вызывают необратимые изменения и, возможно, канцерогенез. В случае диметилнитрозамина белки метилируются по гистидиновым остаткам, а ДНК и РНК — преимущественно в 7-м положении гуаниновой части молекулы^(71a, 224). Метилазоксиметанол, агликон канцерогенного гликозида циказина, также разрушается в диазаметан и является сильнодействующим алкилирующим агентом по отношению к нуклеиновым кислотам *in vitro*^(226 a).

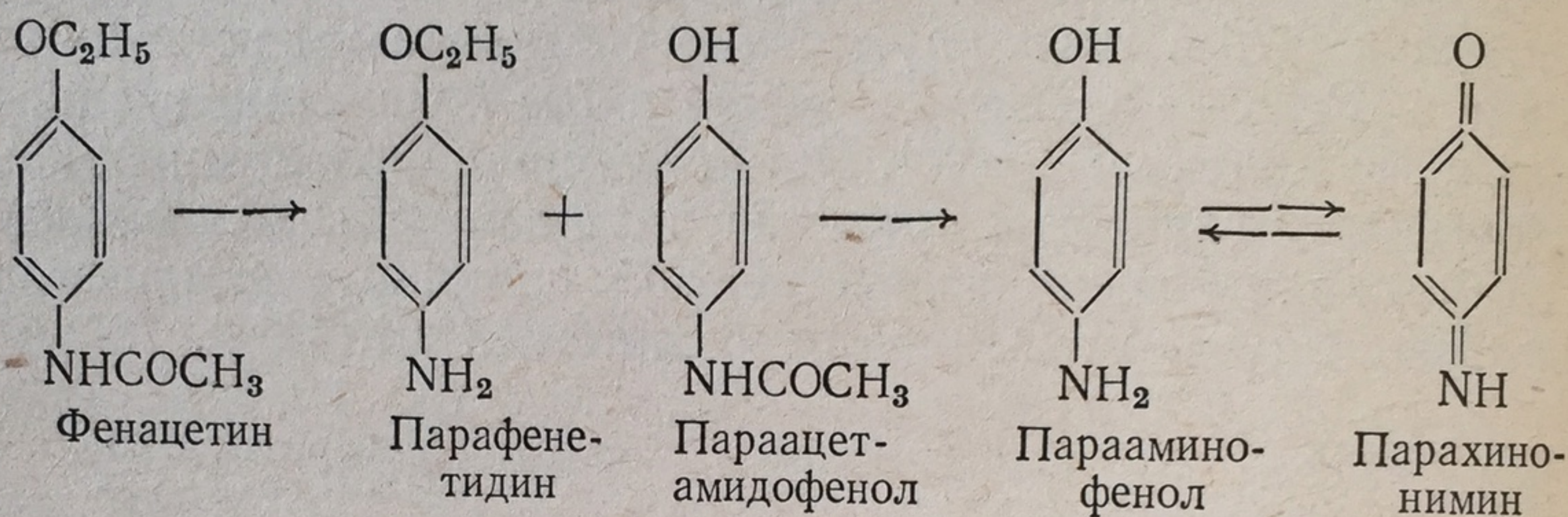


Другие алифатические алкилирующие агенты. Сюда относятся эпоксиды, лактоны, этиленимины, азот- и серусодержащие иприты, способные алкилировать амино-, карбоксильные, фосфатные и другие группы белков и нуклеиновых кислот, вызывая соматические и генетические расстройства^(223 c).

Иммунологическая сенсibilизация к чужеродным соединениям. Многие чужеродные соединения, такие, как фенилгидразин, пара-фенилендиамин, 2,4-динитрохлорбензол и др., могут вызывать иммунологическую сенсibilизацию, которая проявляется в кожных реакциях, дискразиях крови, респираторных и кардиоваскулярных симптомах и, возможно, при некоторых коллагенозах. Для такой сенсibilизации к небольшим чужеродным органическим молекулам необходимо образование стабильных ковалентных соединений чужеродного вещества (гаптен) с белком, чтобы образовался гаптен-белковый конъюгат (антиген). Неустойчивые комплексы, которые многие химические вещества образуют с альбумином сыворотки, не являются антигенными. Так как лишь некоторые вызывающие

сенсibilизацию химические вещества сами достаточно реактивны, чтобы образовывать такие устойчивые конъюгаты, вероятно, что фактически гаптенами являются их более активные метаболиты.

Был описан случай повышенной чувствительности к фенацетину, когда пациент проявлял также чувствительность к метаболитам параацетаминофенола и парафенетидина⁽⁸²⁾. Все три соединения могли затем метаболизироваться в парааминофенол или парахинонимин, каждый из которых мог быть действительной причиной описанного состояния.



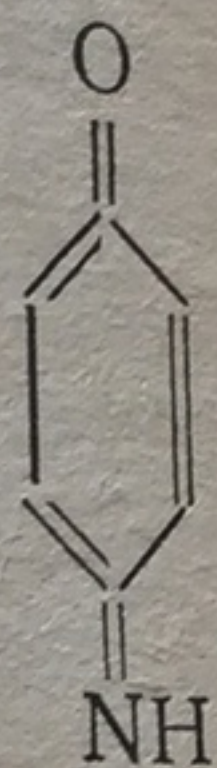
Известно, что большое число лекарств (например, пенициллин, сульфамиды, фенотиазиды) вызывает сенсibilизацию и лекарственная аллергия является одной из наиболее серьезных ятрогенных заболеваний. Было установлено, что повышенная чувствительность к пенициллину проявляется из-за образования пенициллоиламидных конъюгатов, которые образуются в результате взаимодействия пенициллина⁽²⁹²⁾ или пенициллиновой кислоты⁽²⁵⁵⁾ с ϵ -аминогруппами белков. Было также установлено наличие антигидролазин-антител в сыворотке пациента с синдромом волчанки, вызванным введением гидралазина⁽¹⁶⁰⁾, и лекарственноспецифического лейкоагглютиниона в сыворотке в летальном случае агранулоцитоза вследствие введения хлорпромазина⁽¹⁶⁷⁾. Пациенты могут также реагировать на определенные лекарства в результате предшествующей сенсibilизации к сходным веществам, попадающим в организм с пищей или в процессе профессиональной деятельности.

Антиметаболиты. Несколько синтетических аналогов пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот настолько подобны естественным соединениям, что могут замещать их в нуклеотидах РНК и ДНК, обычно с токсическим эффектом. 6-Меркаптопурин превращается в рибозидные моно- и трифосфаты, которые действуют как конкурирующие аналоги аденозинтрифосфата и других естественных нуклеотидов, а

8-азагуанин внедряется в транспортную РНК, что ведет к ингибированию белкового синтеза. Эти антиметаболиты применялись с ограниченным успехом при лечении рака и лейкемии⁽¹⁶¹⁾.

Л и т е р а т у р а

- Brodie B. B.* Physico-chemical factors in drug absorption, in *Absorption and Distribution of Drugs*, ed by Binns, T. B., Livingstone, Edinburgh, 1964, pp. 16—48.
- Levine B. B.* Immunochemical mechanisms of drug allergy. *Ann. Rev. Med.*, 1966, 17, 23—38.
- Miller E. C. and Miller J. A.* Mechanisms of chemical carcinogenesis. Nature of proximate carcinogens and interactions with macromolecules. *Pharmac. Rev.*, 1966, 18, 805—838.
- Moya F. and Thorndike V.* Passage of drug across the placenta. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 84, 1778—1798.
- Samter M. and Berryman G. H.* Drug allergy. *Ann. Rev. Pharmac.*, 1964, 4, 265—280.
- Schanker L. S.* Mechanism of drug absorption and distribution. *Ann. Rev. Pharmac.*, 1961, 1, 29—44.
- Schanker L. S.* Passage of drugs across body membranes. *Pharmac. Rev.*, 1962, 14, 501—530.
- Thorp J. J.* The influence of plasma proteins on the action of drugs. In: *Absorption and Distribution of Drugs*, ed by Binns T. B., Livingstone, Edinburgh, 1964, pp. 64—76.
- Weiner I. M. and Mudge G. H.* Renal tubular mechanisms for excretion of organic acids and bases. *Am. J. Med.*, 1964, 36, 743—762.
- Williams R. T., Millburn P. a. Smith R. L.* The influence enterohepatic circulation on toxicity of drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 123, 110—124.



Парахино-
нимин

Глава 3

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ МИКРОСОМАЛЬНЫМИ ФЕРМЕНТАМИ ПЕЧЕНИ

В организме животного чужеродные органические соединения претерпевают широкий ряд метаболических превращений, многие из которых катализируются ферментами эндоплазматического ретикулума (микросомальная фракция) печени. Поэтому метаболические превращения чужеродных соединений можно обобщенно подразделить на превращения, которые катализируются ферментами эндоплазматического ретикулума печени и, возможно, других тканей (микросомальные), и на превращения, которые катализируются ферментами, локализованными в других местах (немикросомальные). Основываясь на химической природе этих реакций, их более детально можно классифицировать следующим образом.

Окисление микросомальными ферментами: гидроксирование ациклических, ароматических и алициклических соединений, эпоксидирование, N-гидроксирование аминов, N-окисление третичных аминов, S-окисление, дезалкилирование, дезаминирование и сульфирование.

Восстановление микросомальными ферментами: восстановление нитро- и азосоединений.

Немикросомальное окисление: дезаминирование, окисление спиртов и альдегидов, ароматизация алициклических соединений.

Немикросомальное восстановление: восстановление альдегидов и кетонов.

Гидролиз: гидролиз сложных эфиров и амидов с участием микросомальных и немикросомальных ферментов.

Прочие реакции: происходят многие другие превращения, но недостаточное знание их механизмов и локализации участвующих ферментов не позволяет дать более полную их классификацию. К этим реакциям относятся дегидроксилирование катехолов и гидроксамовых кислот, дегалогенирование,

разрыв кольца, образование кольца, восстановление ненасыщенных соединений, восстановление дисульфидов в тиолы, окислительное расщепление мышьяковистых соединений в арсеноксиды и пр.

Продукты этих метаболических превращений затем могут подвергаться: а) выделению без дальнейших изменений, б) конъюгации с последующим выделением, в) метаболизму посредством нормальных процессов межуточного обмена или г) соединению с тканями. Соединения, особенно с несколькими функциональными группами, могут метаболизироваться посредством более чем одной из этих реакций, давая ряд различных метаболитов.

В этой главе рассматриваются окисления и восстановления, катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулаума печени, а немикросомальные метаболические превращения обсуждаются в главе 4.

МИКРОСОМАЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ

Эндоплазматический ретикулум клеток печени и других тканей представляет собой липопротеиновую канальцевую сеть, распространяющуюся от стенки клетки через всю цитоплазму (рис. 5). Имеется два типа ретикулаума: шероховатый

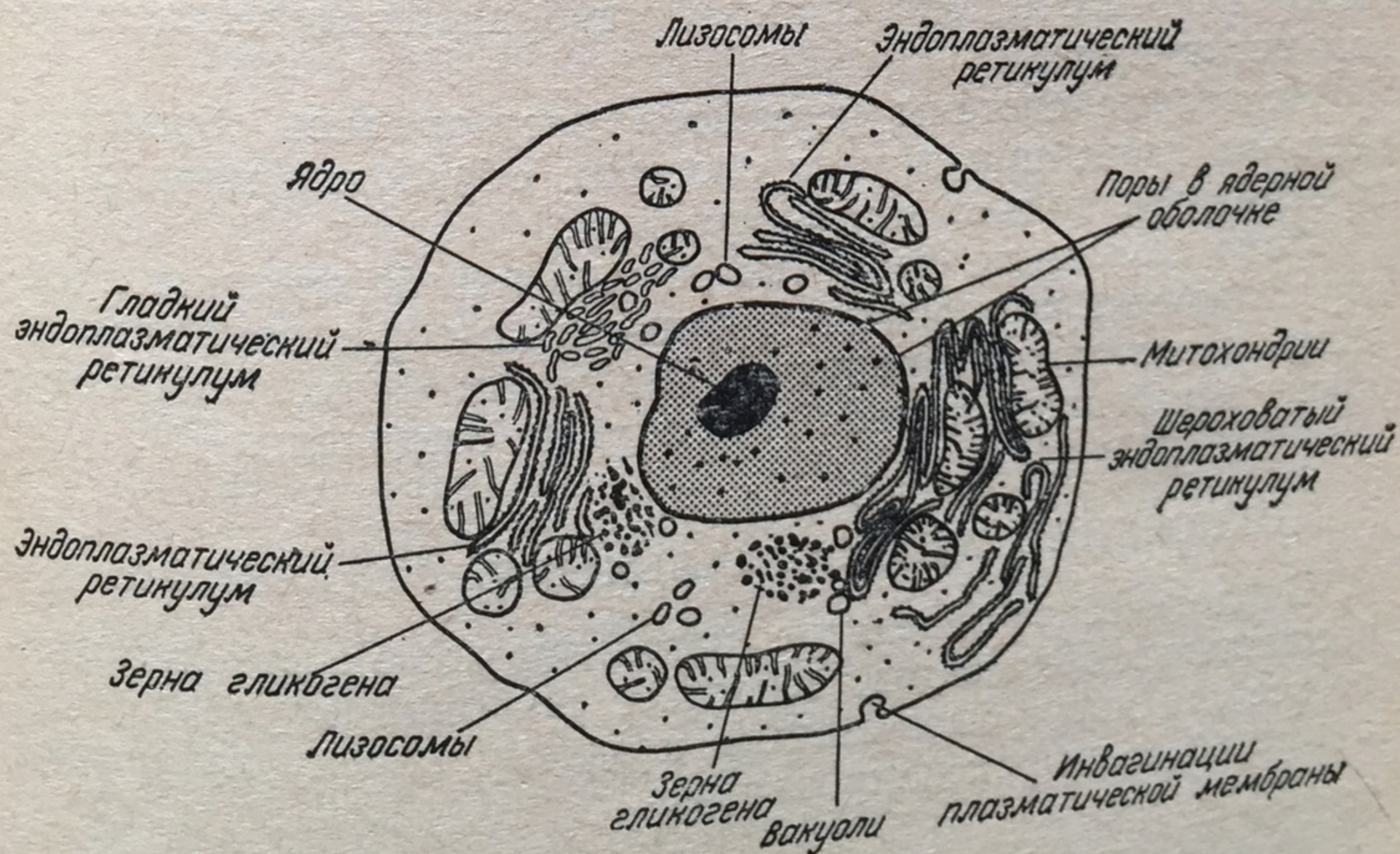


Рис. 5. Схематическое изображение клетки печени.

среды... реакций, давая ряд различ-
ных метаболитов.
В этой главе рассматриваются окисления и восстановления,
катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулума
печени, а немикросомальные метаболические превращения
обсуждаются в главе 4.

МИКРОСОМАЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ

Эндоплазматический ретикулум клеток печени и других
тканей представляет собой липопротеиновую канальцевую
сеть, распространяющуюся от стенки клетки через всю цито-
плазму (рис. 5). Имеется два типа ретикулума: шероховатый

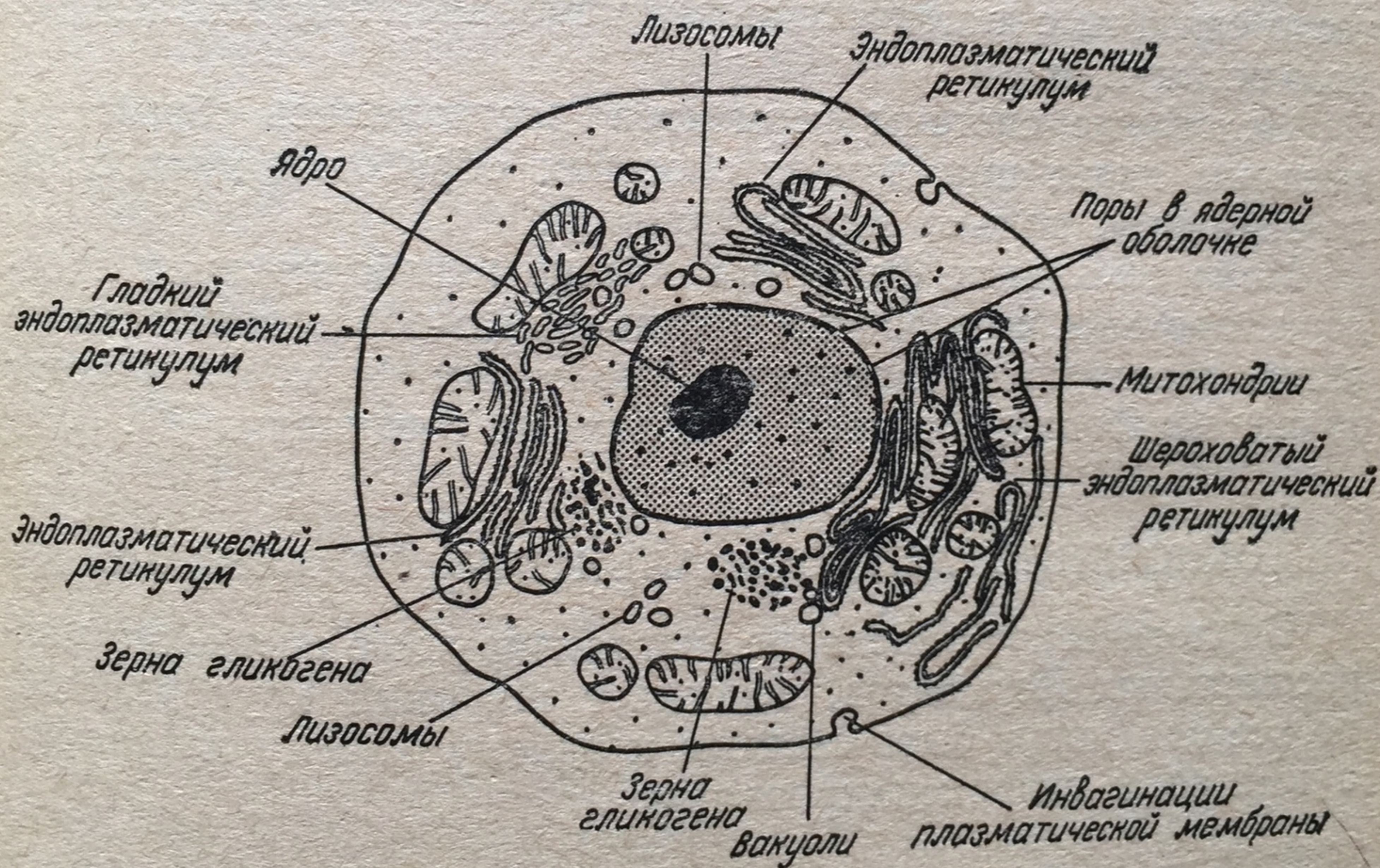


Рис. 5. Схематическое изображение клетки печени.

эндоплазматический ретикулум (ШЭР), поверхность которого усыпана рибосомами, маленькими плотными частицами, являющимися местом синтеза белков, и гладкий эндоплазматический ретикулум (ГЭР), который не имеет рибосом. С эндоплазматическим ретикулом ряда тканей, особенно печени, связаны определенные ферменты, известные как «оксидазы смешанного действия», которые участвуют в метаболизме чужеродных соединений, стероидов и липидов^(225b). Наивысшая ферментативная активность связана с ГЭР. По-видимому, синтез ферментов происходит в шероховатом ретикуле, но при насыщении ферментами он лишается своих рибосом и превращается в гладкий ретикулум^(119a).

В тех случаях, когда ткани гомогенизированы или превращены в мягкую массу продавливанием через тонкое сито⁽¹⁸²⁾, клетки разрушаются и эндоплазматический ретикулум распадается на фрагменты, образуя маленькие частички, известные как микросомы. При обработке в центрифуге гомогената тканей (10 000 g в течение 10 минут) осаждаются клеточные обломки, митохондрии и ядра. При последующей обработке в центрифуге надосадочной жидкости (100 000 g в течение 1 часа) осаждаются микросомы и остается вторичный центрифугат, известный как растворимая фракция.

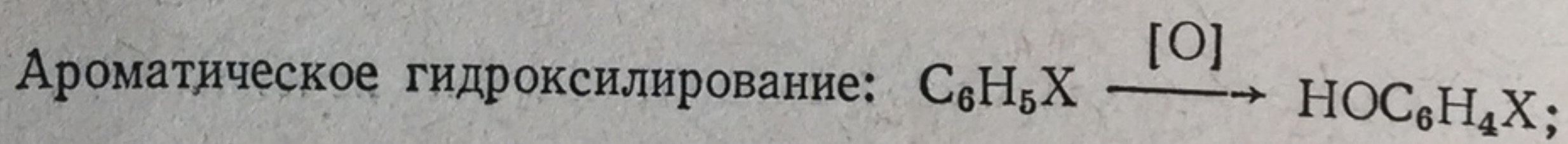
Растворение микросомальных ферментов, которые катализируют метаболизм чужеродных соединений, оказалось чрезвычайно трудным, из чего можно сделать вывод, что ферменты тесно связаны с липопротеиновой мембраной эндоплазматического ретикула.

Некоторые системы ферментов растворялись обработкой змеиным ядом; при других способах обработки микросомы, по-видимому, только эмульгируются.

Микросомальные ферменты обычно метаболизируют липидорастворимые чужеродные соединения с образованием менее липидорастворимых продуктов, но этими ферментами могут также метаболизироваться и полярные соединения⁽²²⁷⁾.

ОКИСЛЕНИЕ МИКРОСОМАЛЬНЫМИ ФЕРМЕНТАМИ

Биологическое окисление, катализируемое системами микросомальных ферментов, включает широкий круг реакций, но все они могут быть сведены к одному общему механизму, а именно к гидроксилированию:



Ациклическое окисление: $\text{RCH}_3 \xrightarrow{[\text{O}]} \text{RCH}_2\text{OH}$;

О-дезалкилирование: $\text{ROCH}_3 \xrightarrow{[\text{O}]} \text{ROCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{ROH} + \text{HCHO}$;

N-дезалкилирование: $\text{RNHCH}_3 \xrightarrow{[\text{O}]} \text{RNHCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{HCHO}$;

Деаминирование: $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C} \text{H} \text{N} \text{H}_2 \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array} \xrightarrow{[\text{O}]} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C} (\text{OH}) \text{N} \text{H}_2 \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C} \text{O} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array} + \text{NH}_3$;

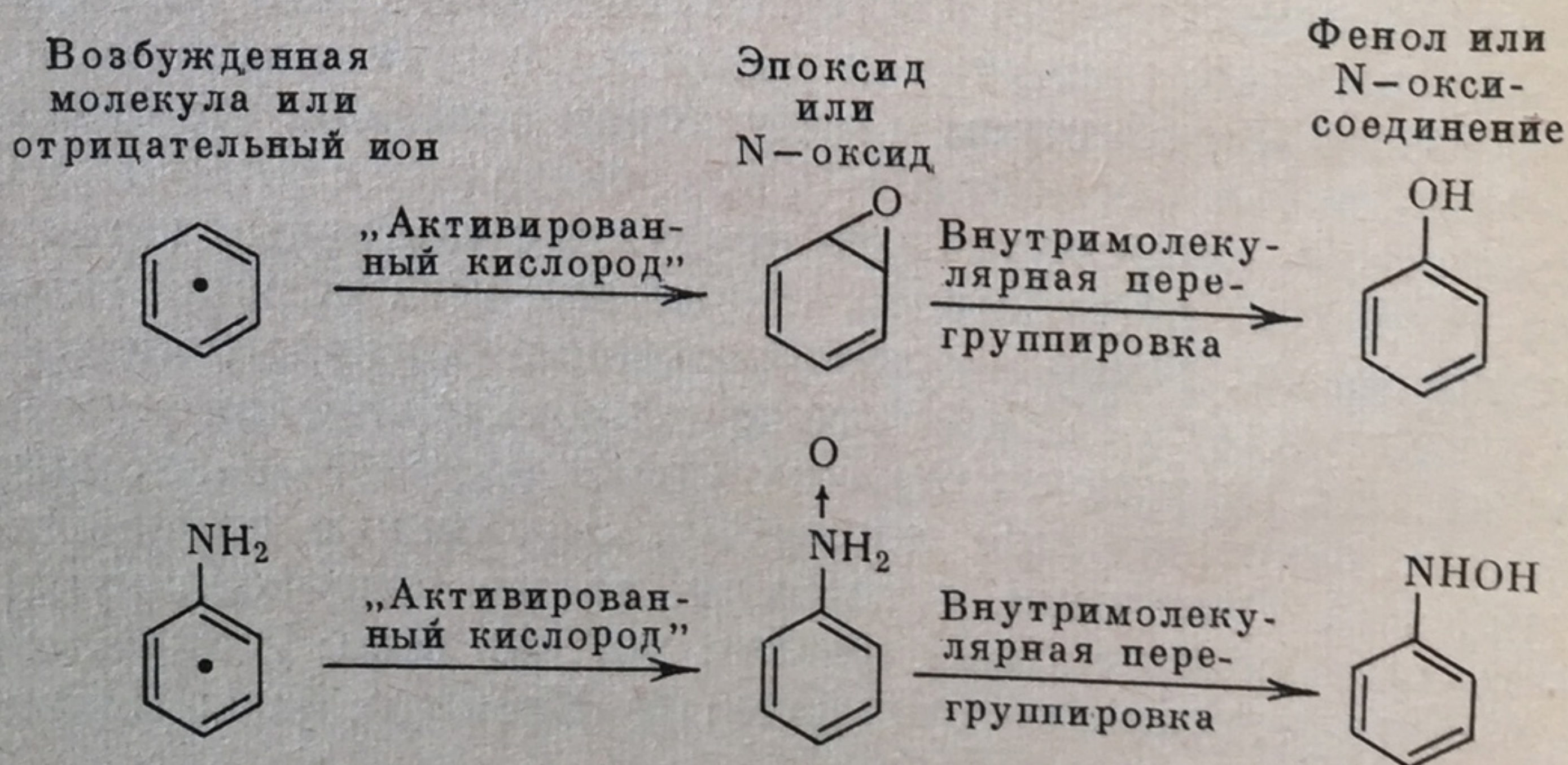
Сульфоокисление: $\text{RSR}' \xrightarrow{[\text{O}]} [\text{RS}^+ (\text{OH}) \text{R}'] \rightarrow \text{RSOR}' + \text{H}^+$.

Для всех этих реакций требуется восстановленный кофермент НАДФН₂ и кислород. Эксперименты с O^{18}_2 и H_2O^{18} показали, что кислород гидроксильной группы, введенной в чужеродное соединение, извлекается из молекулярного кислорода, а не из воды. Поэтому микросомальное окисление чужеродного соединения пропорционально окислению НАДФН₂ и его могут конкурентно ингибировать другие чужеродные соединения, которые также подвергаются микросомальному окислению⁽²⁸²⁾. Это привело к предположению, что микросомальное гидроксилирование осуществляется сопряженной окислительно-восстановительной реакцией, в которой какой-то кофермент восстанавливается с помощью НАДФН₂, а затем соединяется с кислородом, образуя «активный кислород». Наконец, «активный кислород» взаимодействует с чужеродным соединением в присутствии различных гидроксилаз, образуя гидроксилированное соединение или промежуточный продукт.

Некоторое время считали, что причиной всех реакций гидроксилирования большого ряда чужеродных соединений является одна-единственная система неспецифического фермента. Однако видовые различия и различия в чувствительности к ферментным ингибиторам и индукторам показали, что существуют различные ферменты^(76,77), хотя связанное с НАДФН₂ и O_2 образование промежуточного продукта с «активным кислородом» является, по-видимому, общим для всех реакций гидроксилирования. Точно так же образование «активного кислорода» в присутствии НАДФН₂ тоже является общим для ферментных систем, гидроксилирующих стероиды^(159a, 215) и катализирующих перекисление жиров⁽²⁴⁷⁾. Эндогенные соединения, такие, как триптамин и тирамин, также гидроксилируются микросомальной системой печени, но, как было установлено, тирамингидроксилаза отличается от фермента, который гидроксилирует гексабарбитал⁽²¹⁸⁾.

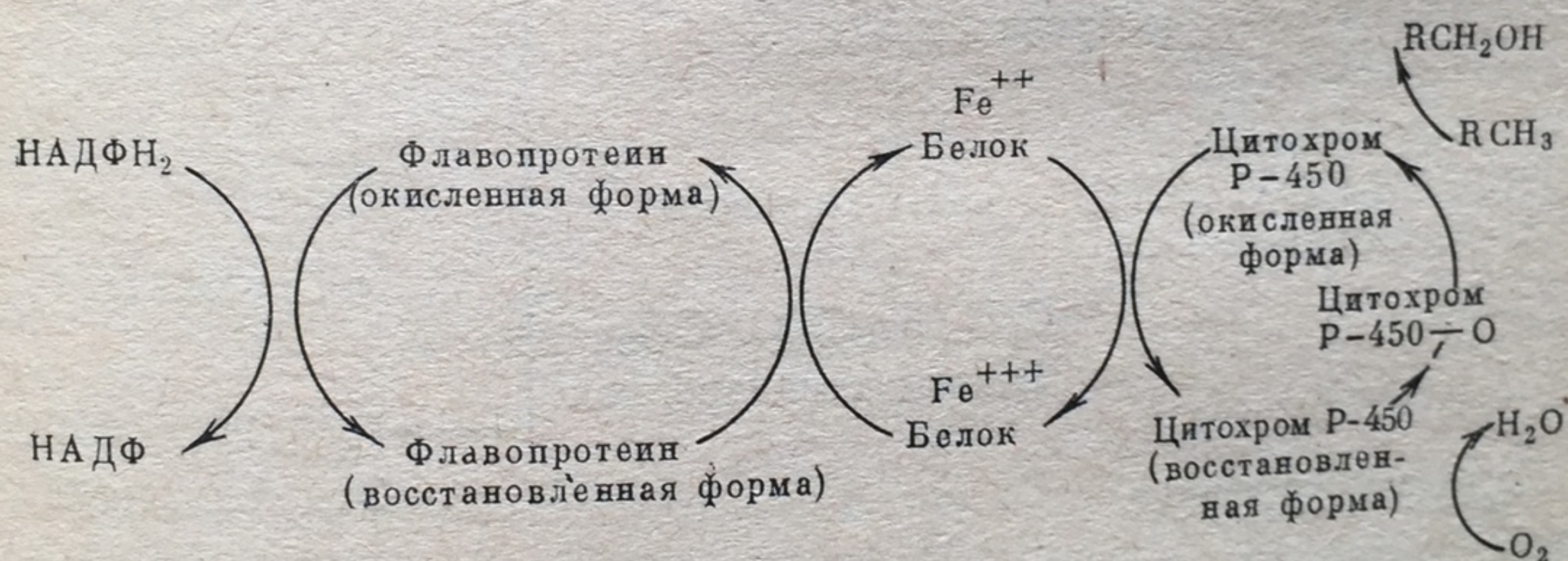
Механизм микросомального гидроксилирования. На основании изучения ориентации гидроксилирования в ароматических соединениях и выхода различных получаемых изомеров были выдвинуты разнообразные гипотезы, касающиеся природы основного механизма микросомального гидроксилирования. Проводилось также сравнительное изучение продуктов биологического гидроксилирования и продуктов, получаемых путем применения модельных систем известного механизма. Наиболее известными из этих модельных систем являются реактив Фентона (H_2O_2 плюс Fe^{++}) и система Уденфренда⁽³²⁷⁾ (аскорбиновая кислота — Fe^{++} — ЭДТА — O_2 или H_2O_2), которые, как полагают, образуют главным образом гидроксильные и пергидроксильные радикалы соответственно. Система Уденфренда катализирует несколько реакций окисления, которые соответствуют микросомальным ферментным окислениям, включая ароматическое гидроксилирование, ациклическое окисление, О-дезалкилирование, N-деметилование и аминоокисление. Сходство между ферментным гидроксилированием ароматических соединений и гидроксилированием, вызванным модельными системами, привело к предположению, что биологический механизм представляет собой реакцию между свободными радикалами, возможно, с пергидроксильным радикалом⁽¹⁴⁶⁾.

Сходство между ферментным гидроксилированием и гидроксилированием модельными системами далеко не полное, и в отношении многих чужеродных соединений существует заметная разница. Более близкое сходство, особенно в отношении ориентации гидроксилирования в ароматических соединениях и в выходе изомеров, наблюдается, если допустить, что чужеродное соединение взаимодействует в возмущенном молеку-



лярном состоянии (отрицательные ионы или молекула в возбужденном состоянии) с активированной формой молекулярного кислорода в качестве гидроксилирующего агента⁽¹⁹⁶⁾. Это может привести к образованию эпоксида или N-оксида, которые затем перестраиваются, образуя фенол или N-гидроксильное соединение соответственно.

Было установлено, что микросомальная гидроксилирующая система печени содержит НАДФН₂, флавопротеин и белок с негемовым железом, которые все вместе, по-видимому, образуют НАДФН₂-цитохром-с-дегидрогеназу и гемопротейн, известный как СО-связывающий пигмент, или цитохром Р-450^(246b). Хотя эта система оказалась слишком лабильной для растворения или отделения ее компонентов, однако стероидная гидроксилирующая система митохондрий коры надпочечников коров растворяется и разделяется на флавопротеин НАДФН₂-диафору, белок с негемовым железом и цитохром Р-450^(246a). Поэтому электронная транспортная система, участвующая в микросомальном алгидроксилировании печени, выражается следующим образом^(246b):

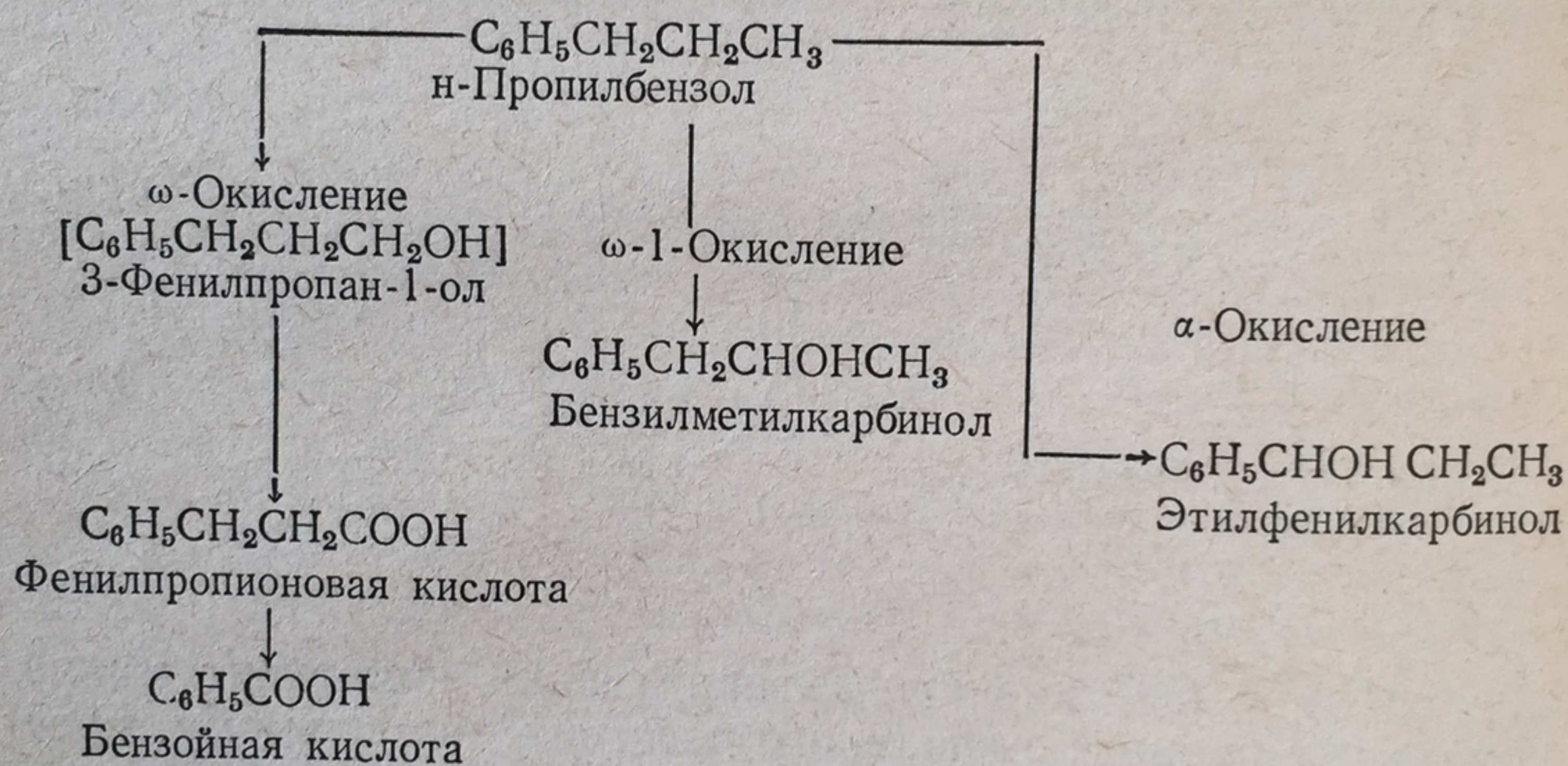


Цитохром Р-450, кислородактивирующий компонент микросомальных оксидаз смешанного действия, по-видимому, представляет собой фосфолипид-протогем-сульфидпротеиновый комплекс, который в восстановленной форме имеет сродство к окиси углерода^(225b, 246b). Р-450 найден в микросомах и митохондриях коры надпочечника, а также в микросомах печени, но в микросомах мозга и скелетной мускулатуры этот цитохром отсутствует^(119a).

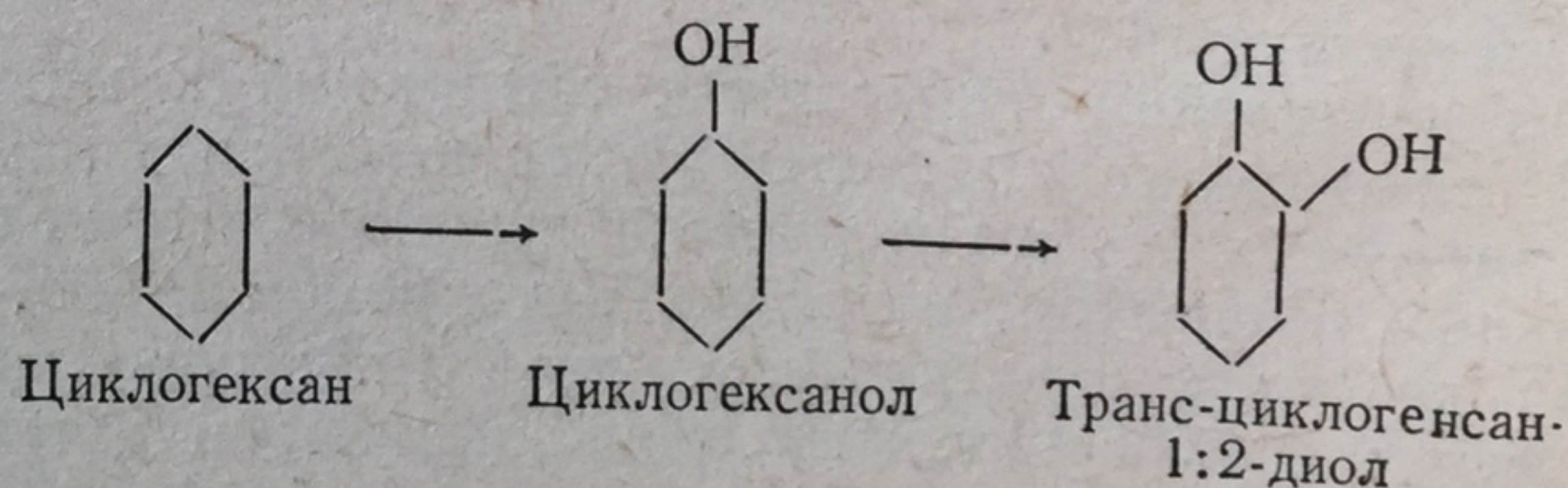
При добавлении чужеродных соединений к микросомам печени происходят определенные спектральные изменения, указывающие на то, что соединения взаимодействуют с микросомальным пигментом, вероятно, цитохромом Р-450. Наблюдаются два вида спектральных изменений: одно изменение вызывается фенобарбиталом, аминопирином и ингибитором

SKF 525A, а другое — анилином и ингибитором ДФЕА^(277a). Это дает возможность предположить наличие двух разных цитохромов с различной субстратной специфичностью и находится в соответствии с наблюдением, что предварительное введение крысам метилхолантрена приводит к образованию микросомального цитохрома печени (P₁-450), который, по-видимому, содержит только один из двух компонентов нормального цитохрома P-450^(304a).

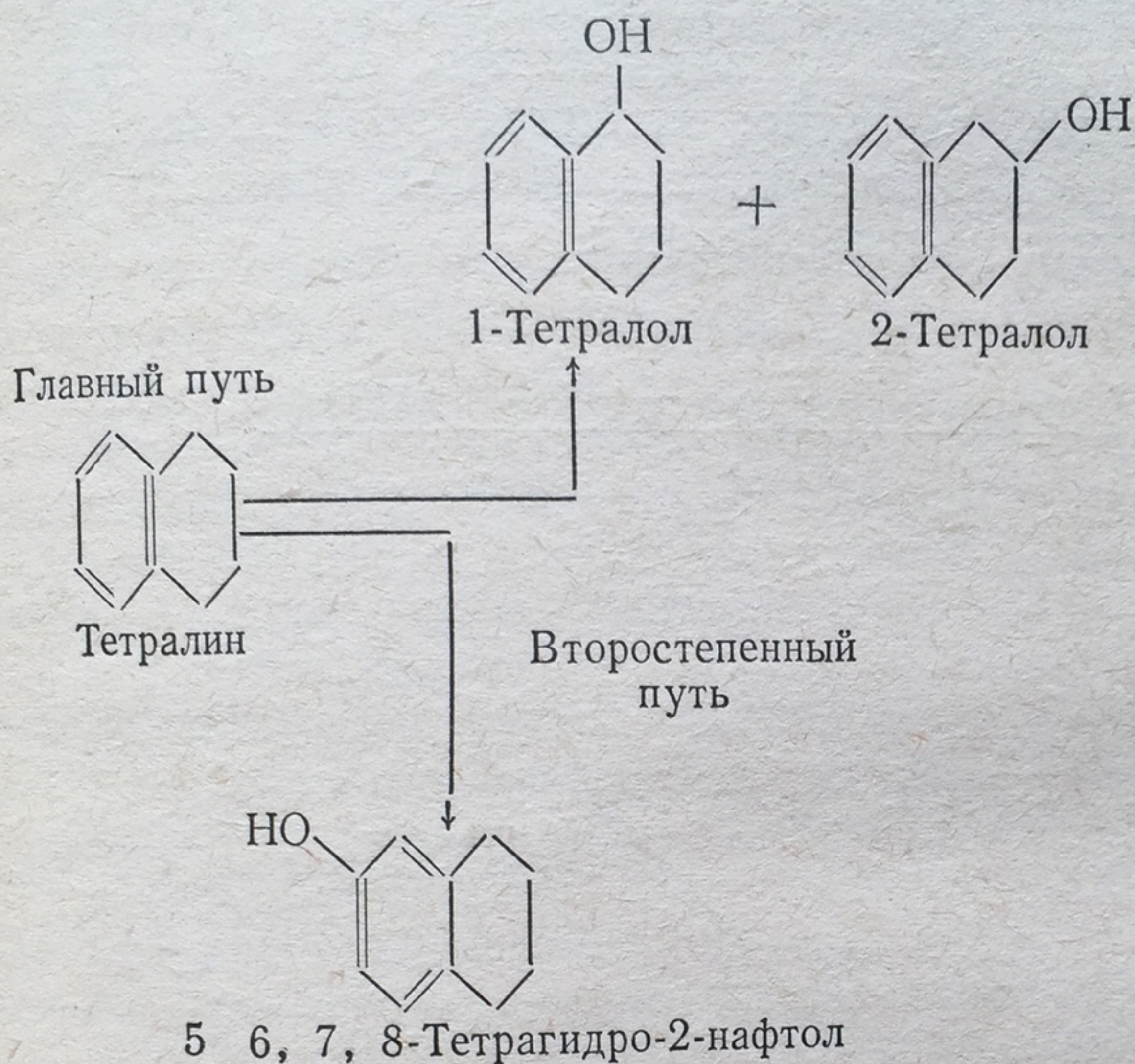
Гидроксилирование ациклических соединений. Алифатические углеводороды плохо метаболизируются, но в противоположность алкильным боковым цепям алкилбензолов и барбитуратов легко гидроксилируются в соответствующие спирты, очень вероятно, микросомальными ферментами. Гидроксилирование может произойти по конечному атому углерода алкильной боковой цепи (ω -окисление), по предпоследнему атому углерода (ω -1-окисление) или по другим углеродным атомам боковой цепи^(226b). Например, н-пропилбензол метаболизируется у кроликов следующим образом:



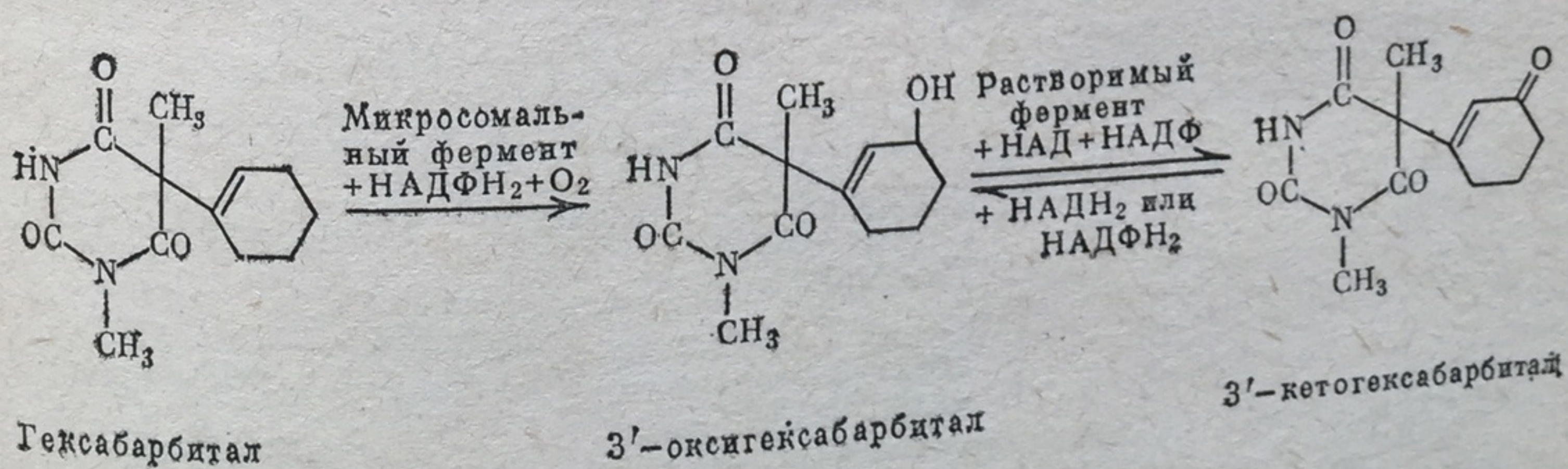
Гидроксилирование алициклических соединений. Производные циклогексана также гидроксилируются в организме животного, причем сам циклогексан метаболизируется в циклогексанол и транс-циклогексан-1:2-диол:



Если соединения содержат алициклическое и ароматическое кольцо, то насыщенное кольцо гидроксيليруется легче. Основными метаболитами тетралина (1,2,3,4-тетрагидронафталин) у кроликов являются конъюгаты 1- и 2-тетрадиол, и лишь в небольших количествах образуется фенол (5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтол)⁽¹¹⁸⁾:

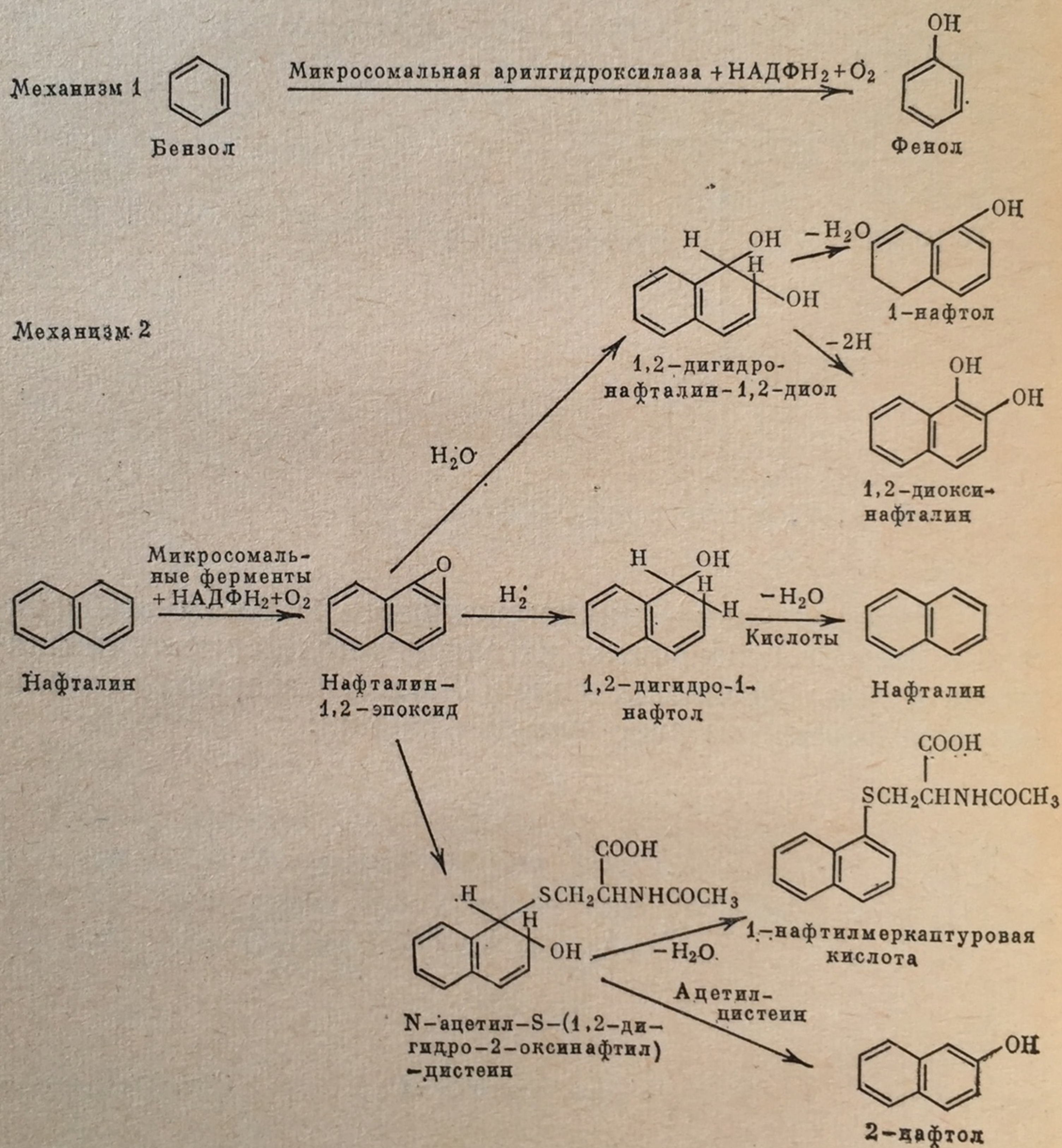


Гидроксилирование циклогексанового кольца гексабарбитала в 3-оксигексабарбитал катализируется ферментами микросом, а дальнейшее окисление в 3-кетогексабарбитал катализируется ферментом растворимой фракции:



Гидроксилирование ароматических соединений. Большинство ароматических соединений гидроксيليруется ферментами

микросом печени с выделением фенолов, которые образуются посредством по крайней мере двух ферментных механизмов. Один механизм дает только фенолы и может заключаться в гидроксилировании свободным радикалом или в образовании эпоксида с последующей внутримолекулярной перегруппировкой его в фенол. Другой, более сложный механизм заключается в образовании 1,2-дигидроарен-1,2-диолов, 1,2-дигидроаренмонов и S-(1,2-дигидрооксиарил)-цистеинов, общим предшественником которых, вероятно, является арен-1,2-эпоксид и которые затем метаболизируются в фенолы, катехолы, углеводороды и меркаптуровые кислоты:



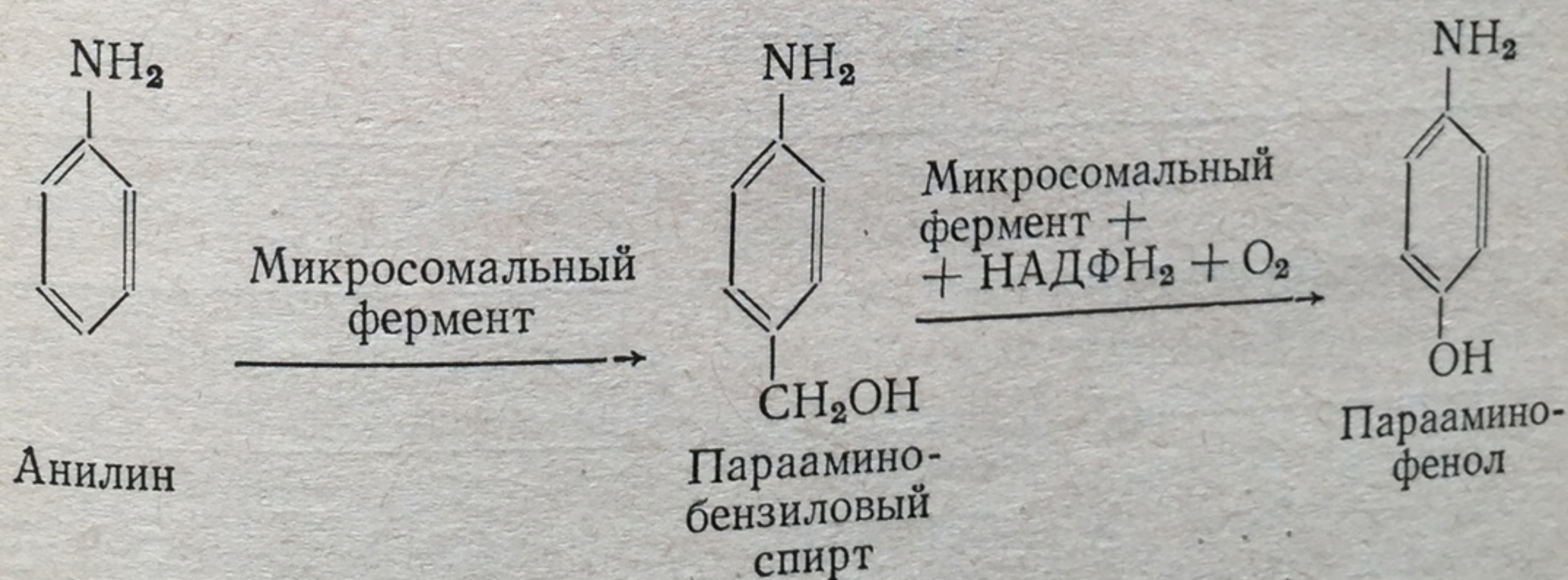
1,2-Дигидроарен-1,2-диолы выделены в качестве метаболитов хлорбензола, нафталина, антрацена, индена и др., а

транс-циклогексан-3,5-диен-1,2-диол и его глюкурониды были обнаружены в моче кроликов, которым ввели бензол⁽²⁸⁵⁾. Дигидродиолы превращаются в фенолы разбавленными кислотами и затем метаболизируются гомогенатами печени с образованием катехолов и фенолов⁽²⁸⁵⁾. Таким образом, фенолы, выделенные из мочи, обработанной кислотами с целью гидролиза конъюгатов, могут по крайней мере частично происходить из дигидродиолов.

1,2-Дигидроаренмоноолы выделяются в виде конъюгатов после введения ряда ароматических соединений (например, нафталина, фенантрена, хинолина и кумарина) и при обработке разбавленными кислотами снова превращаются в первоначальный углеводород.

N-ацетил-S-(1-2-диоксиарил)-цистеины, или «премеркаптуровые кислоты», являются метаболитами бензола, галогенбензолов, нафталина и антрацена. Они разлагаются в меркаптуровые кислоты, теряя элементы воды, или в фенолы, теряя N-ацетилцистеины. Степень образования фенолов зависит от pH, и премеркаптуровые кислоты могут быть источниками многих фенольных метаболитов.

Другим возможным механизмом ароматического гидроксилирования является механизм, в котором происходит оксиметилирование ароматического кольца. Установлено, что микросомы печени морской свинки превращают в анилин парааминофенол через образование парааминобензильового спирта⁽³⁰⁵⁾ и бензол в фенол через бензильовый спирт^(305a), но эти пути выражены лишь очень незначительно.



Моноциклические углеводороды. Ориентация гидроксилирования монозамещенных бензолов определяется главным образом природой заместителя. Если он ориентирует в орто- и пара-положения, то соединение гидроксилируется в эти положения

(например, фенол дает пирокатехин и гидрохинон, а анилин — орто- и парааминофенолы). Если заместитель ориентирует в мета-положение, то соединение гидроксيليруется во всех трех положениях, причем преимущественно образуются пара- и метафенолы (например, нитробензол образует мета- и паранитрофенолы со следами ортонитрофенолов). Выход различных изомерных фенолов также меняется в зависимости от вида животного (стр. 148). Гидрокселирование в пара-положении может смещать пара-заместитель в одно из смежных метаположений^(124, 151a, 318).

Считается, что гидрокселирование ароматических соединений катализируется более чем одним ферментом. Имеются следующие доказательства множественности ароматических гидроксилаз:

1) в отношении анилина, флюорена, 2-ацетаминифлюорена и 1,2 : 5,6-добензантрацена *in vivo* и в отношении анилина, ацетанилида и бифенила в микросомальных препаратах печени у различных видов животных были получены видовые различия в выходе изомеров;

2) гидрокселирование анилина в ортоаминофенол и парааминофенол у собак происходит с различной скоростью⁽²⁴⁹⁾;

3) на орто- и парегидрокселирование анилина микросомами печени ферментные ингибиторы влияют по-разному;

4) старение микросом печени кролика уменьшает гидрокселирование анилина в ортоаминофенол на 70%, в то время как гидрокселирование в парааминофенол сокращается незначительно⁽¹⁶⁾;

Т а б л и ц а 10

Галогенизированный углеводород	Процент дозы, выделенной в виде			
	меркапту- ровых кислот	кате- холов	монофе- нолов	хино- лов
Хлорбензол	25	27	2	—
Бромбензол	25	28	2	—
Йодбензол	25	21	2	—
1:3-Дихлорбензол	11	3	25	—
1:2-Дихлорбензол	5	4	40	—
1:4-Дихлорбензол	< 1	< 1	35	6
1:2:3-Трихлорбензол	< 1	< 1	78	—
1:2:3:4-Тетрахлорбензол	< 1	< 1	43	—
Бензол	1	2,5	25	5

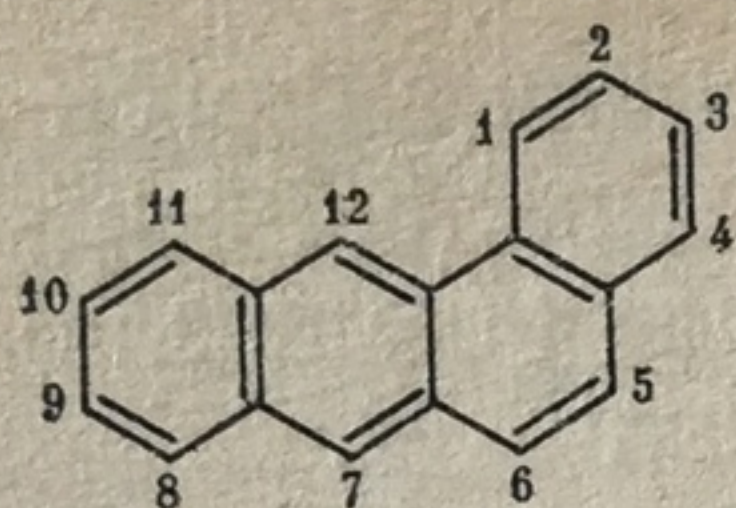
5) гидроксилирование у крыс и мышей бифенила в 2-окси-фенил увеличивается при предварительном введении 3,4-бенз-пирена, в то время как введение фенобарбитала (люминала) увеличивает гидроксилирование в 4-оксибифенил^(74, 75).

Фенолы могут затем метаболизироваться посредством микросомального гидроксилирования с образованием катехолов, которые затем подвергаются О-метилированию⁽⁸⁶⁾.

Моногалогенбензолы метаболизируются в основном в катехолы и меркаптуровые кислоты, в то время как ди- и трихлорбензолы, как и бензол, образуют главным образом монофенолы (табл. 10.). Связь между образованием катехолов и меркаптуровых кислот, которая видна в метаболизме моногалогенбензолов, дает возможность предположить, что биологическое окисление этих соединений происходит в основном посредством эпоксидного механизма (механизма 2), в то время как бензол и его высокохлорированные гомологи, вероятно, гидроксилируются преимущественно посредством какого-то другого механизма. В случае полициклических углеводов выделению меркаптуровых кислот сопутствует выделение дигидродиолов, а не катехолов. Возможно, это обусловлено большей резонансной устойчивостью полициклических дихлордиолов, причем менее устойчивые моноциклические диолы метаболизируются в катехолы⁽²⁵¹⁾.

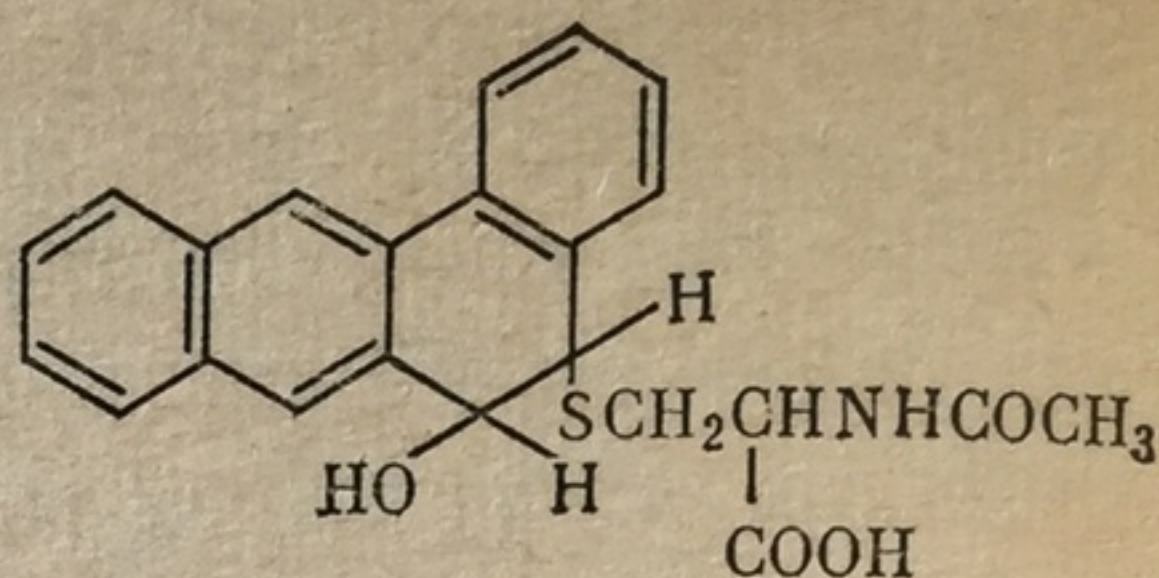
Некоторые однозамещенные бензолы, которые метаболизируются преимущественно другими путями, гидроксилируются лишь в небольшой степени. Бензойная кислота, например, метаболизируется у кроликов в мета- и параоксибензойные кислоты лишь в степени 0,25% от введенной дозы^(1b).

Полициклические углеводороды. Большинство полициклических углеводов имеет две характерные области реактивности: К-область, наиболее реакционноспособное место, по которому обычно происходит связывание с тканями, и Л-область, место вторичной реактивности, по которому обычно происходит гидроксилирование. Гидроксилирование этих соединений с образованием фенолов и дигидродиолов катализируется микросомальными ферментами и, по-видимому, включает образование эпоксидов⁽³⁷⁾. Премеркаптуровые кислоты и соответствующие конъюгаты с глутатионом, цистеинил-глицином и цистеином, образующие первоначальный углеводород при обработке кислотами, также являются основными метаболитами полициклических углеводов, таких, как бенз(а)антрацен⁽³⁶⁾ и пирен⁽³⁵⁾. Эти метаболиты образуются, вероятно, из эпоксидов посредством конъюгации с глутатионом, особенно в К-области.



Бенз(а)антрацен

Метаболизм через
образование эпоксидов
Минеральная кислота



N-ацетил-S-(5,6-дигидро-6-окси-5-бенз(а)антраценил)-L-цистеин
(основной метаболит у кроликов, крыс и мышей)

Перечень продуктов гидроксилирования некоторых полициклических углеводородов приведен в табл. 11.

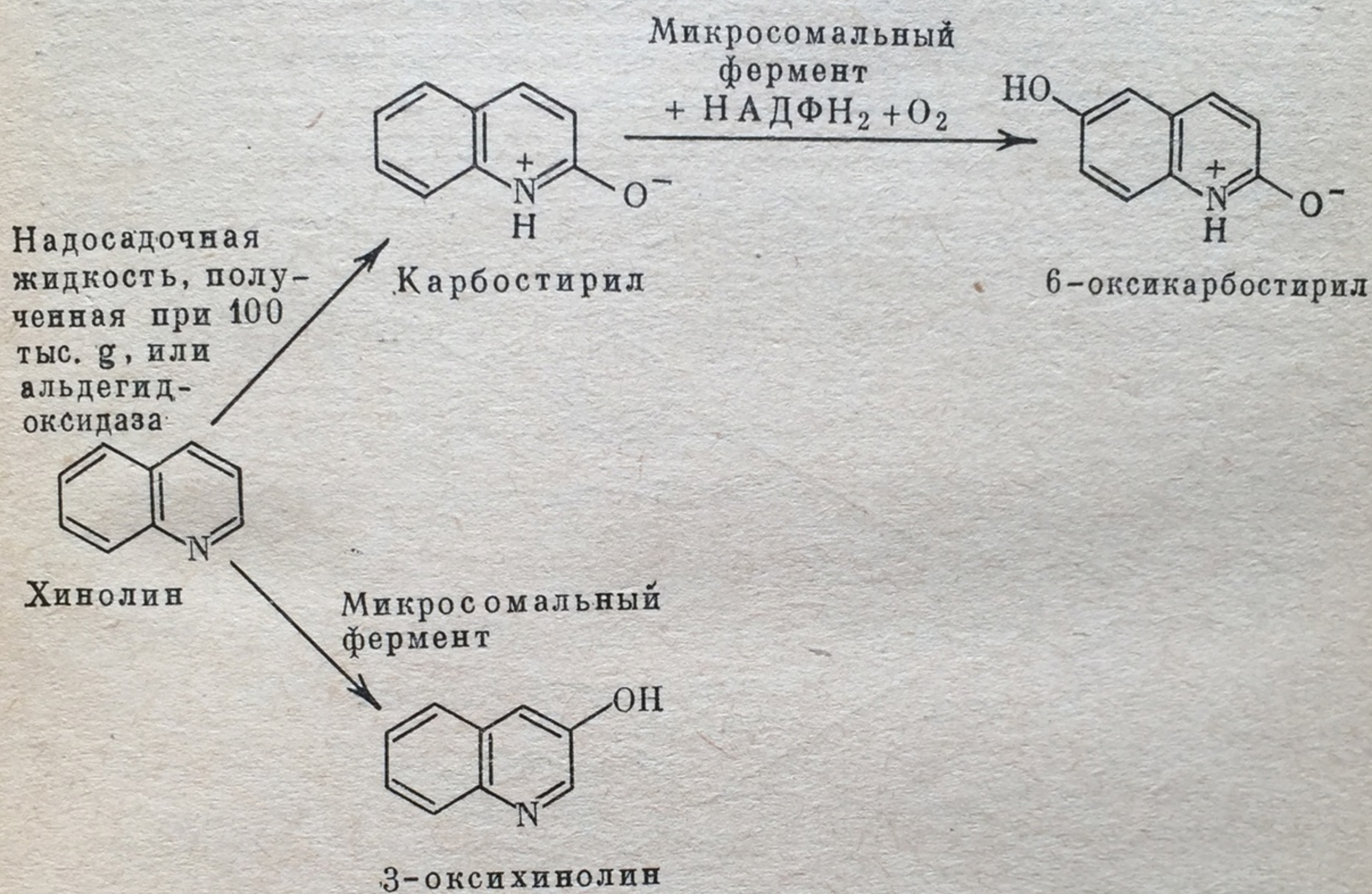
Таблица 11. Продукты гидроксилирования некоторых полициклических углеводородов *in vivo* (Boyland и др. ⁽³¹⁾)

Полициклический углеводород	Моногидрофенолы	Дигидрофенолы	Дигидродиолы
Нафталин	1- и 2-оксинафталин	1,2-диоксинафталин	Нафталин-1,2-диол
Фенантрен	1-, 2-, 3- и 4-оксифенантрен	1,2-, 3,4- и 9,10-диоксифенантрен	Фенантрен-1,2-, 3,4- и 9,10-диол
Пирен	1-оксипирен	1,6- и 1,8-диоксипирен	Пирен-4,5-диол
Бенз(а)антрацен	3-, 4-, 8- и 9-оксibenзантрацен		Бенз(а)антрацен-1,2-, 3,4-, 5,6-, 8,9- и 10,11-диол

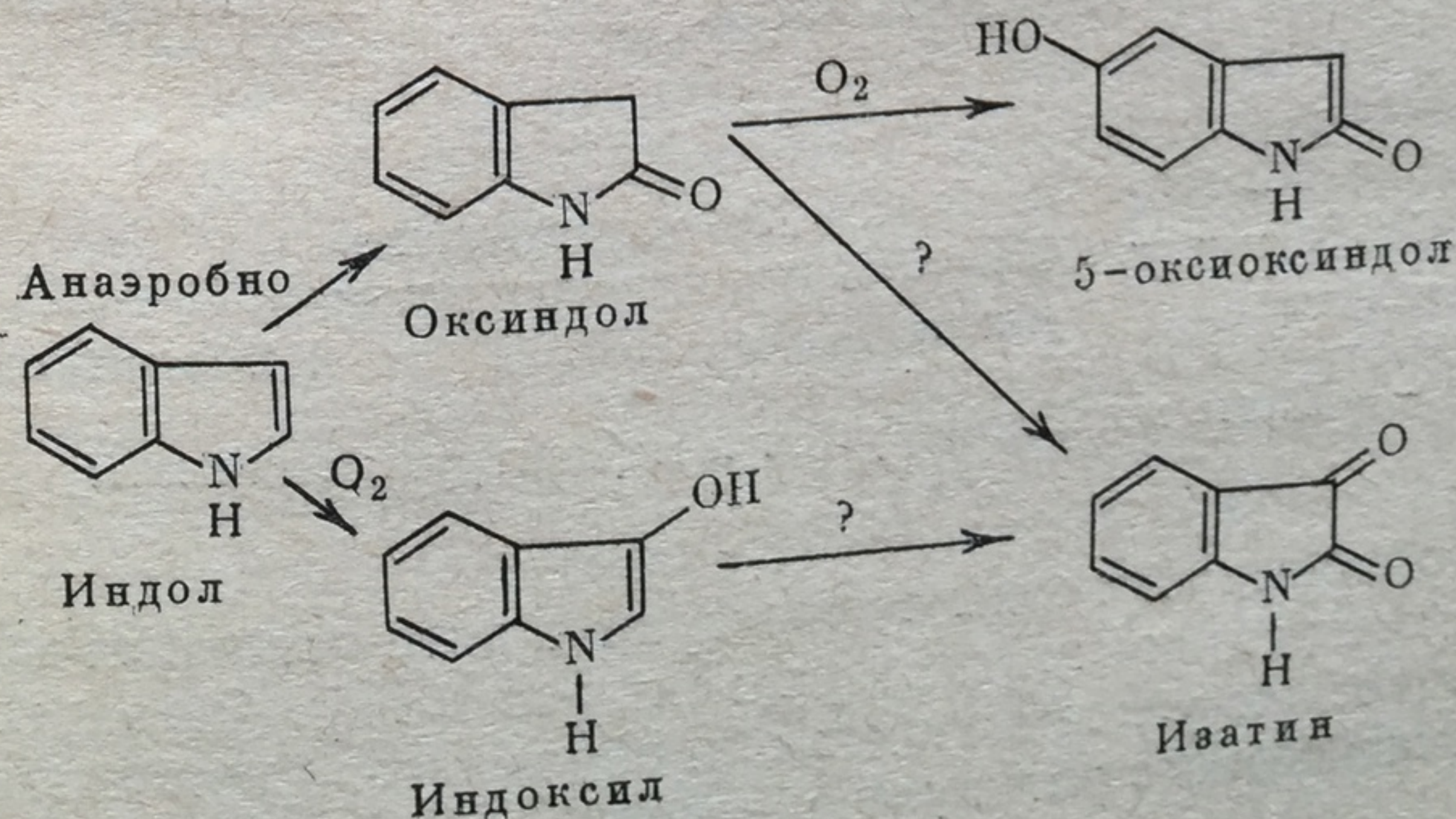
7,12-Диметилбенз(а)антрацен (ДМБА), канцерогенный углеводород, вызывающий также некроз надпочечников, гидроксилируется в основном по метиловым группам. 7-Оксиметиловый метаболит является активным адrenoкортиколитическим агентом, тогда как истинным продуктом дезинтоксикации⁽³⁸⁾ является 12-оксиметиловый метаболит. Защита от вызываемого ДМБА некроза надпочечников посредством предварительного введения некоторых полициклических углеводородов создается в результате индуцирования синтеза микросомальных ферментов, которые переключают гидроксилирование ДМБА с метиловых групп на кольцо^(184a).

Гетероциклические соединения. В случае ароматических гетероциклических азотистых соединений, таких, как пиридин, гидроксилирование происходит в третьем положении, а если

бензольное кольцо присоединено к гетероциклу, то гидроксирование происходит, кроме того, и в орто- и пара-положении по отношению к атому азота, т. е. хинолин образует 3-, 6- и 8-оксихинолин. Хинолин также метаболизируется в 6-оксикарбостирил; первоначальное окисление в 2-оксихинолин (карбостирил) катализируется растворимым ферментом печени кролика, а последующие гидроксирование в 6-оксикарбостирил — микросомальным ферментом⁽²⁸⁶⁾.

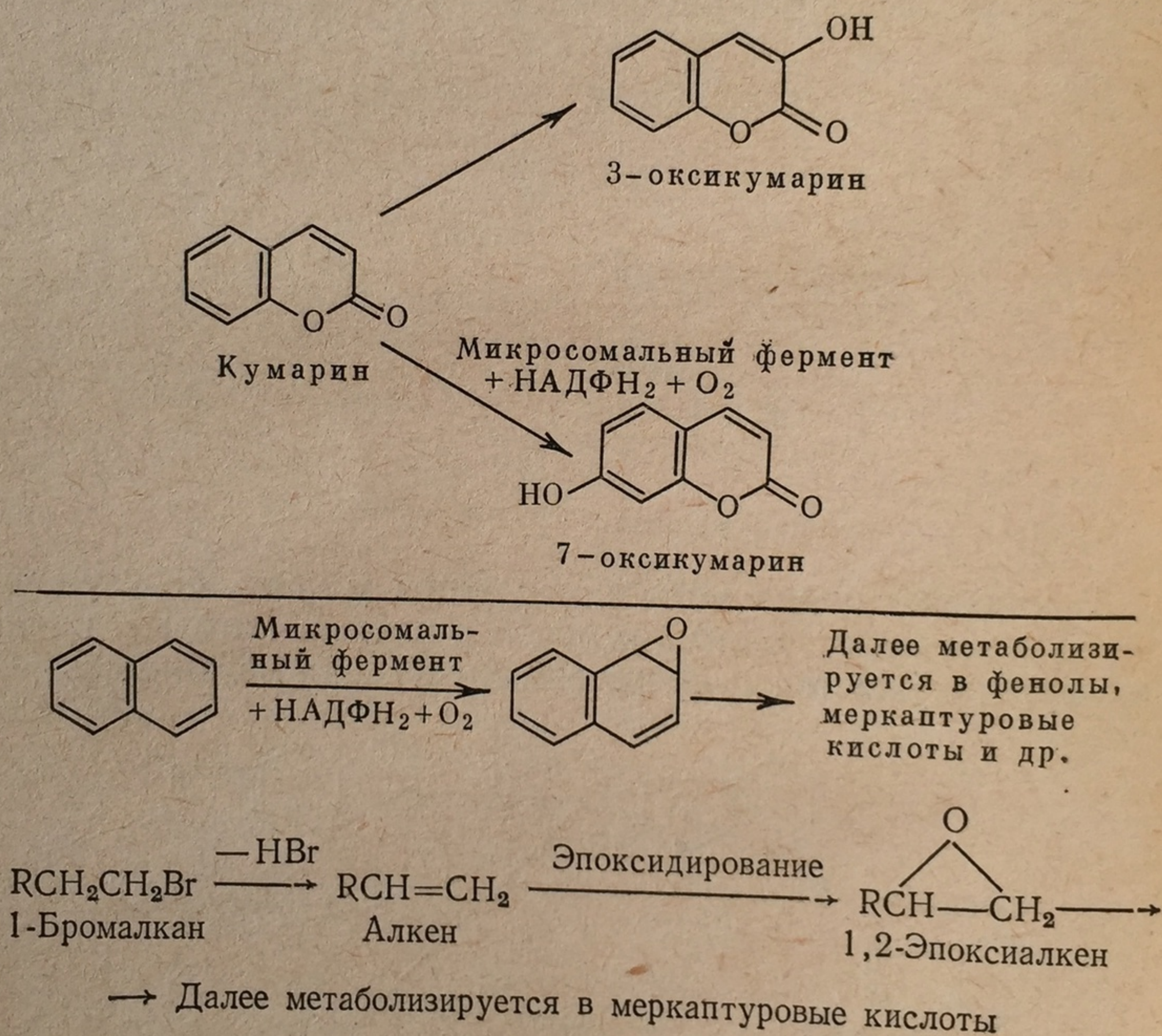


Аналогично индол метаболизируется у крыс, образуя индоксил, оксиндол, 5-оксиоксиндол и изатин, которые, по-видимому, получают посредством следующих механизмов⁽²⁰⁶⁾:



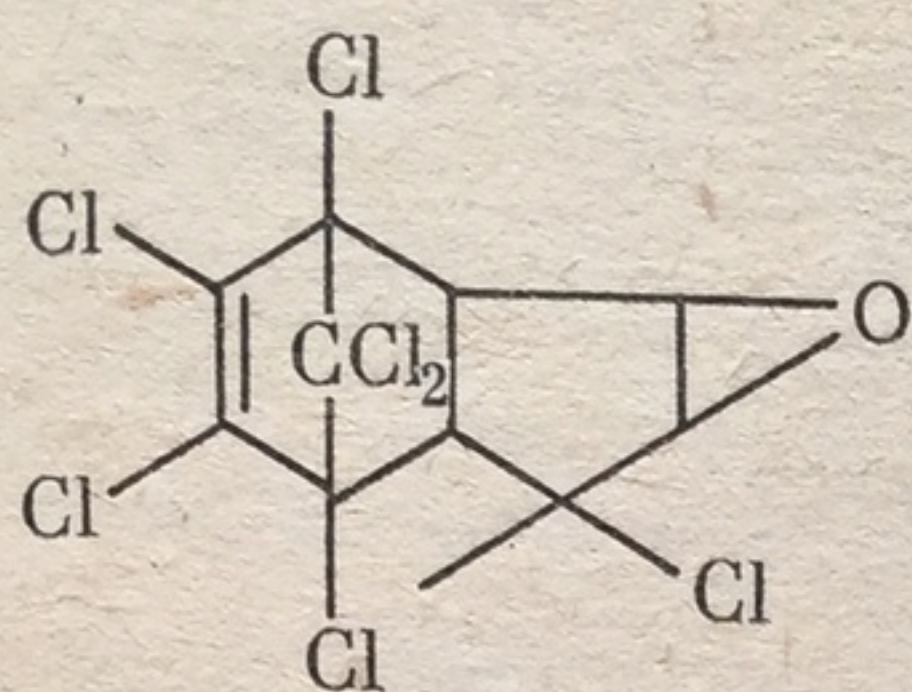
Изучено лишь несколько гетероциклических соединений, имеющих гетероатом кислорода. Одним из наиболее изученных соединений является кумарин; установлено, что у кроликов он подвергается гидроксилированию во всех возможных положениях, но в основном в 3-м и 7-м положениях.

Эпоксидирование. Имеется веское доказательство того, что эпоксиды являются первичными продуктами НАДФН₂-зависимого окисления ароматических углеводородов микросомами. Эти эпоксиды биохимически неустойчивы и в дальнейшем метаболизируются в дигидродиолы, дигидромоноолы, меркаптуровые кислоты и фенолы. Галогеналканы метаболизируются аналогично, сначала посредством дегалогенирования, а затем посредством эпоксидирования, образуя меркаптуровые кислоты и другие метаболиты⁽¹⁸³⁾.

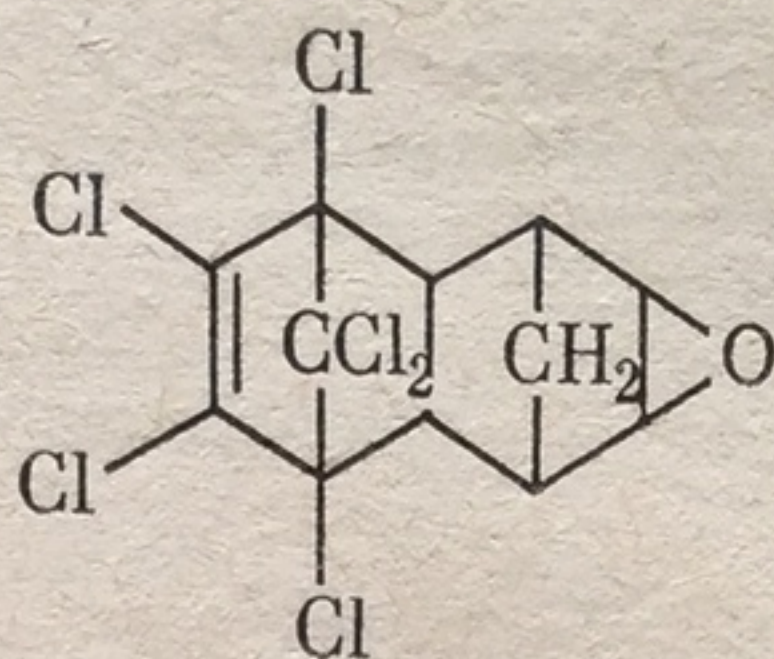


Устойчивые эпоксиды существуют в виде основных метаболитов инсектицидов гептахлора и альдрина. Подобно эпоксидам ароматических углеводородов они образуются ферментами эндоплазматического ретикулума печени⁽³⁴⁹⁾, а диэлдрин, эпоксид

альдрина, затем метаболизируется в соответствующий дигидро-диол^(212 a).

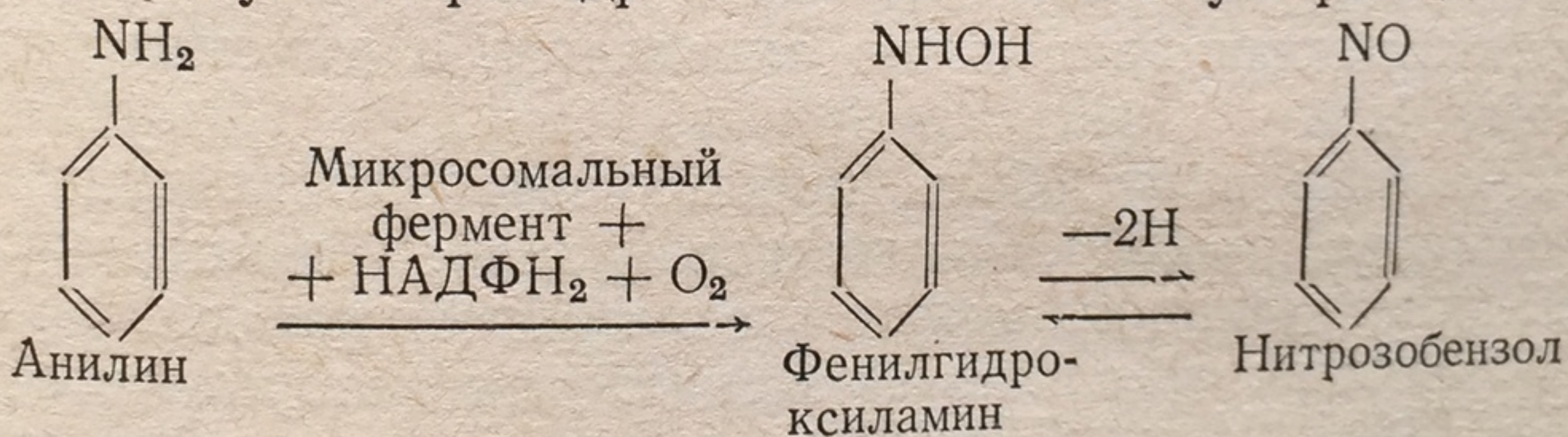


Гептахлорэпоксид



Диэлдрин
(эпоксид альдрина)

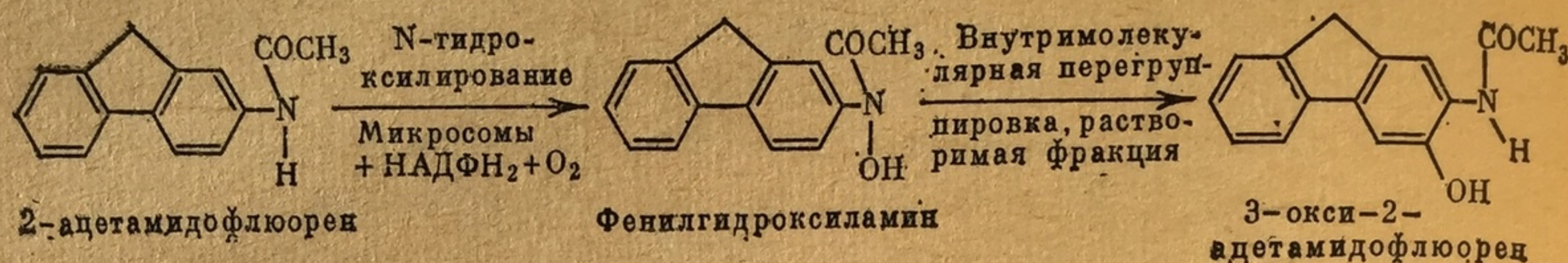
N-гидроксилирование. Ароматические амины могут претерпевать биологическое гидроксилирование аминогруппы, образуя гидроксиламиновые соединения. Анилин превращается в фенилгидроксиламин, а многие другие амины, например N-метил- и N-этиланилины, толуидины, 2-нафтиламины, 2-N-ацетиламинофлюорен, 4-ацетиламинобифенил и 4-ацетиламиностильбен, окисляются в соответствующие гидроксиламиновые производные^(204a). Уретан аналогично метаболизируется в N-оксиуретан⁽³⁴⁾, а сульфаниламид гидролизует по N⁴-аминогруппе, образуя парагидроксиламинобензолсульфамид^(316a).



Система N-гидроксилирования требует наличия НАДФН₂ и кислорода⁽³²⁹⁾, и она имеется в микросомальной фракции печени, легких и слизистой мочевого пузыря^(329 a). В отличие от фермента, который гидроксилирует ароматическое кольцо анилина, эта система не ингибируется окисью углерода⁽¹⁹³⁾. Это гидроксилирование обычно является лишь второстепенным путем метаболизма ароматических аминов, но паразамещенные амины, например парааминопропиофенон и параклоранилин, легче метаболизируются именно этим путем^(182a, 192). Гидроксиламинные метаболиты более токсичны, чем исходные амины, а гидроксиламинные метаболиты некоторых полициклических аминов являются, как было установлено, сильными канцерогенами.

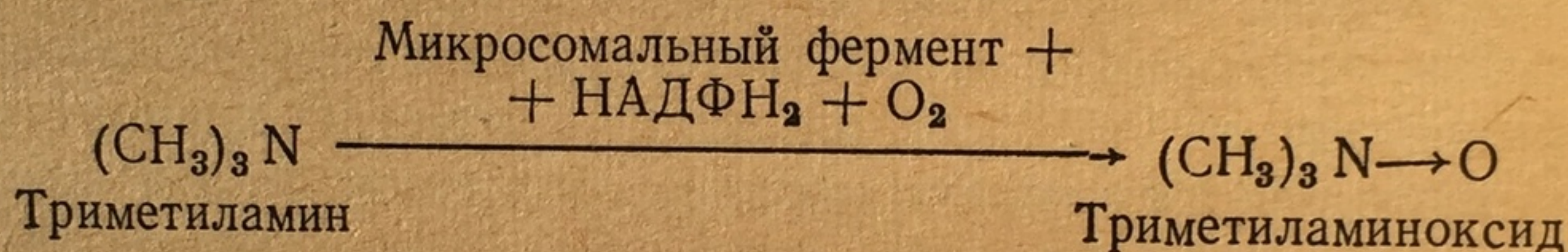
Гидроксиламины изомеризуются в ортоаминофенолы ферментами растворимой фракции печени⁽²⁴⁾; предполагают, что

гидроксиламины являются промежуточными продуктами ортогидроксилирования:



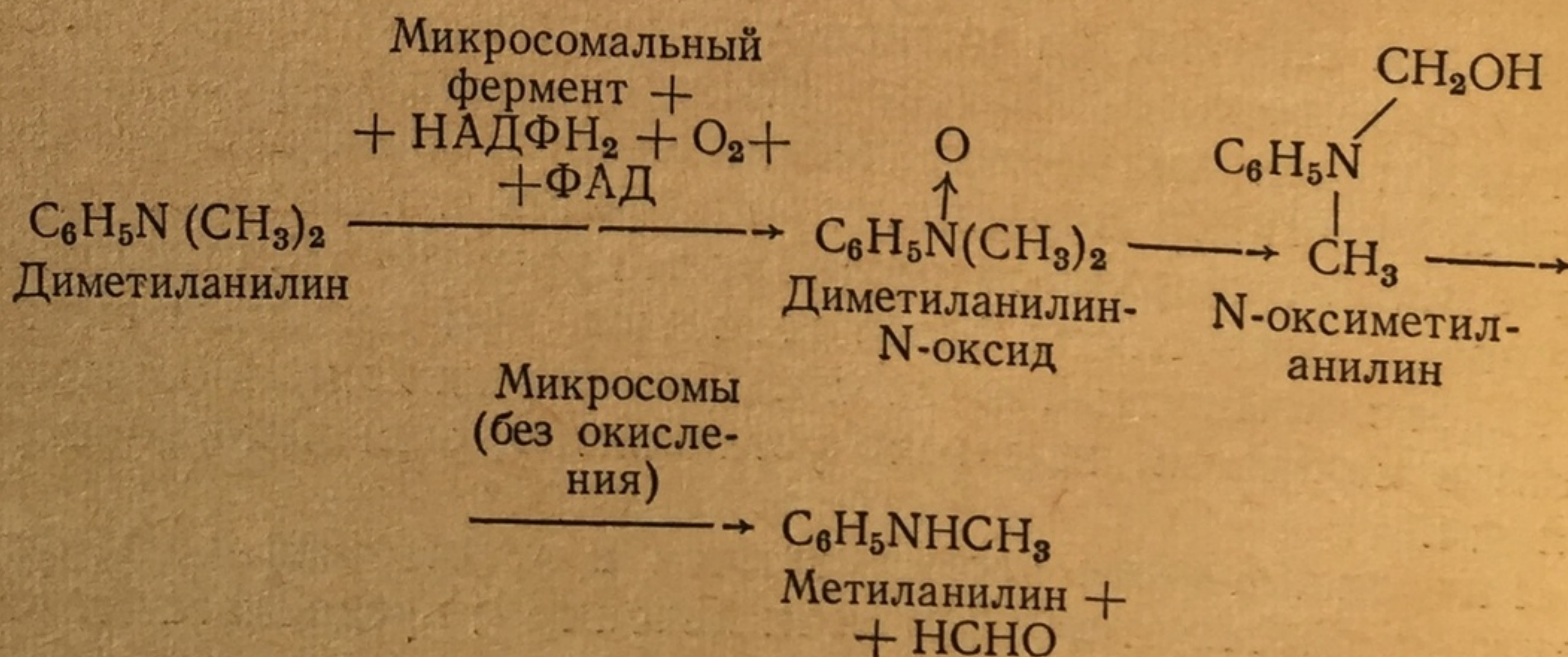
Однако мало вероятно, что это основной путь ортогидроксилирования анилина, т. е. фермент, который катализирует N-гидроксилирование анилина, отличается как от орто- и пара-С-гидроксилирующих ферментов, так и от фермента, который осуществляет N-гидроксилирование N-алкиланилинов⁽¹⁶⁾.

N-окисление. Третичный амин — триметиламин — окисляется в свой аминоксид микросомальным ферментом печени в присутствии НАДФН₂ и кислорода:

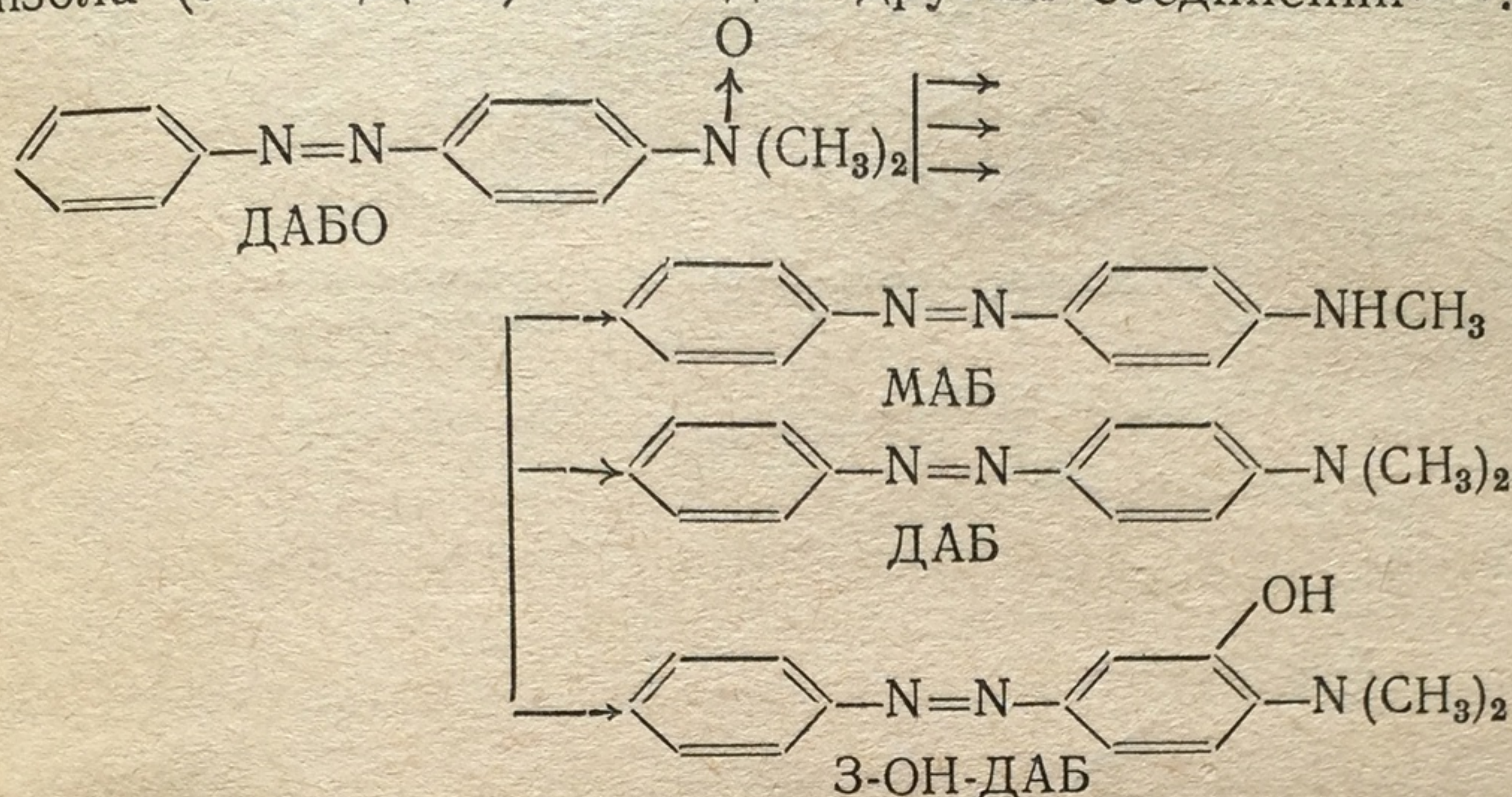


Диметиланилин аналогично окисляется в диметиланилин-N-оксид⁽²⁶¹⁾.

N-оксиды могут быть промежуточными продуктами N-деметилирования⁽²⁶²⁾, а микросомальное деметилирование N,N-диметиланилина можно рассматривать как две парциальные реакции: а) синтез N-оксида, для которого требуются ФАД, НАДФН₂ или НАДН₂ и кислород и который не ингибируется окисью углерода или SKF-525A; б) дезалкилирование неокислительной N-оксид-дезалкилазой, ингибируемое окисью углерода, SKF-525A и пиридином^(223b, 351):



Две последние ступени этого механизма могут быть также не ферментными, ибо 4-диметиламиноазобензол-N-оксид (ДАБО) быстро претерпевает внутримолекулярную перегруппировку в присутствии железа и этилендиаминтетрауксусной кислоты с образованием монометиламиноазобензола (МАО), диметиламиноазобензола (ДАБ), 3-окси-4-диметиламиноазобензола (3-ОН-ДАБ) и следов других соединений⁽³¹⁶⁾.

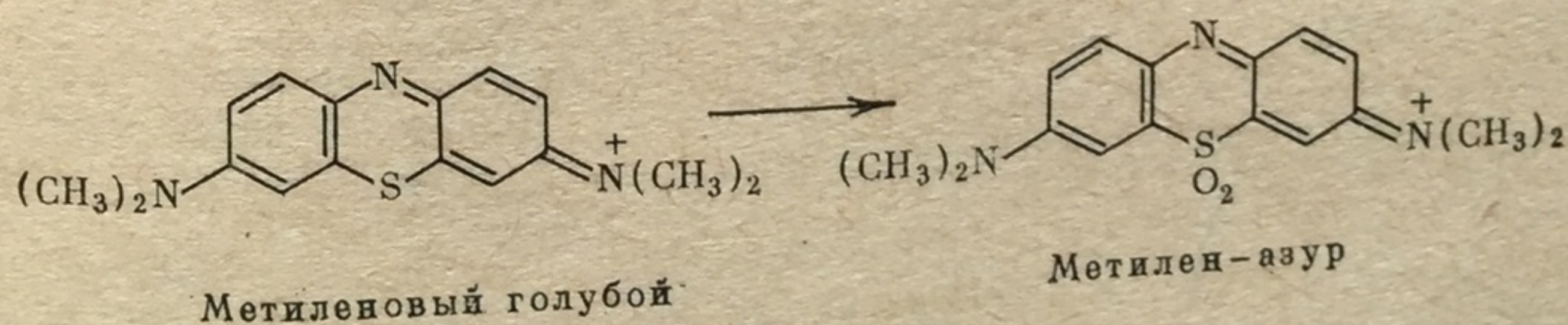


N-оксидный метаболит хлорпромазина, который был выделен из мочи человека и собак, самопроизвольно разлагается при хранении с образованием десмонометилхлорпромазина и формальдегида (см. реакцию, стр. 60).

S-окисление. Гетероциклический атом серы хлорпромазина и других фенотиазиновых производных подвергается окислению, образуя соответствующие сульфоксиды. Тиоридазин, фенотиазиновый медикамент, у которого, помимо гетероциклического атома серы, имеется тиоэфирная группировка, метаболизируется в четыре различных типа продуктов S-окисления, а именно в 2-сульфоксид, 5-сульфоксид, дисульфоксид и дисульфон (см. реакцию, стр. 60).

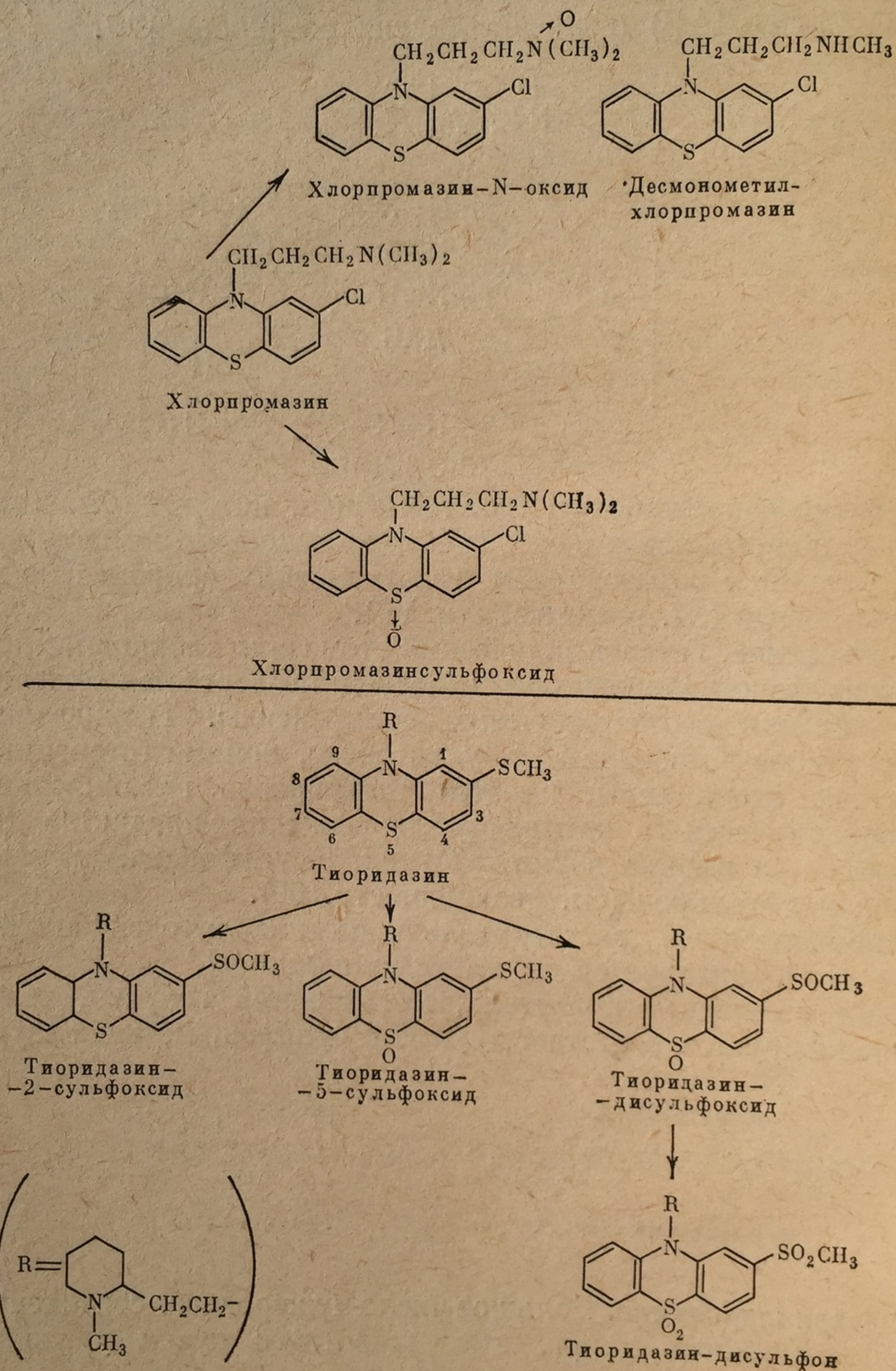
Промышленный растворитель диметилсульфоксид аналогично метаболизируется в диметилсульфон^(172a).

Фенотиазиновый краситель, метиленовый голубой, тоже метаболизируется в соответствующий сульфон, метилен-азур:

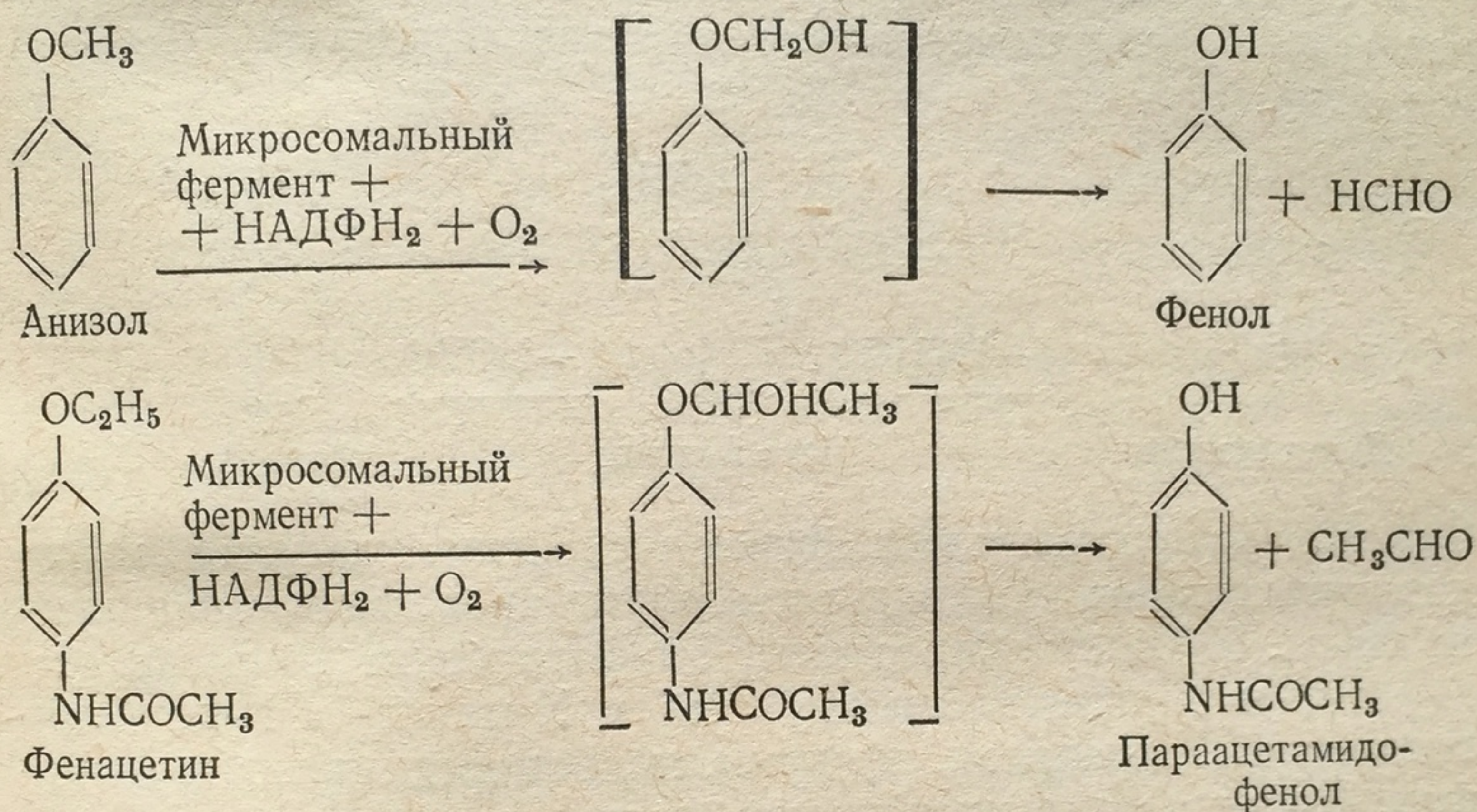


Дезалкилирование. Большое число чужеродных соединений метаболизируется в организме животного путем удаления

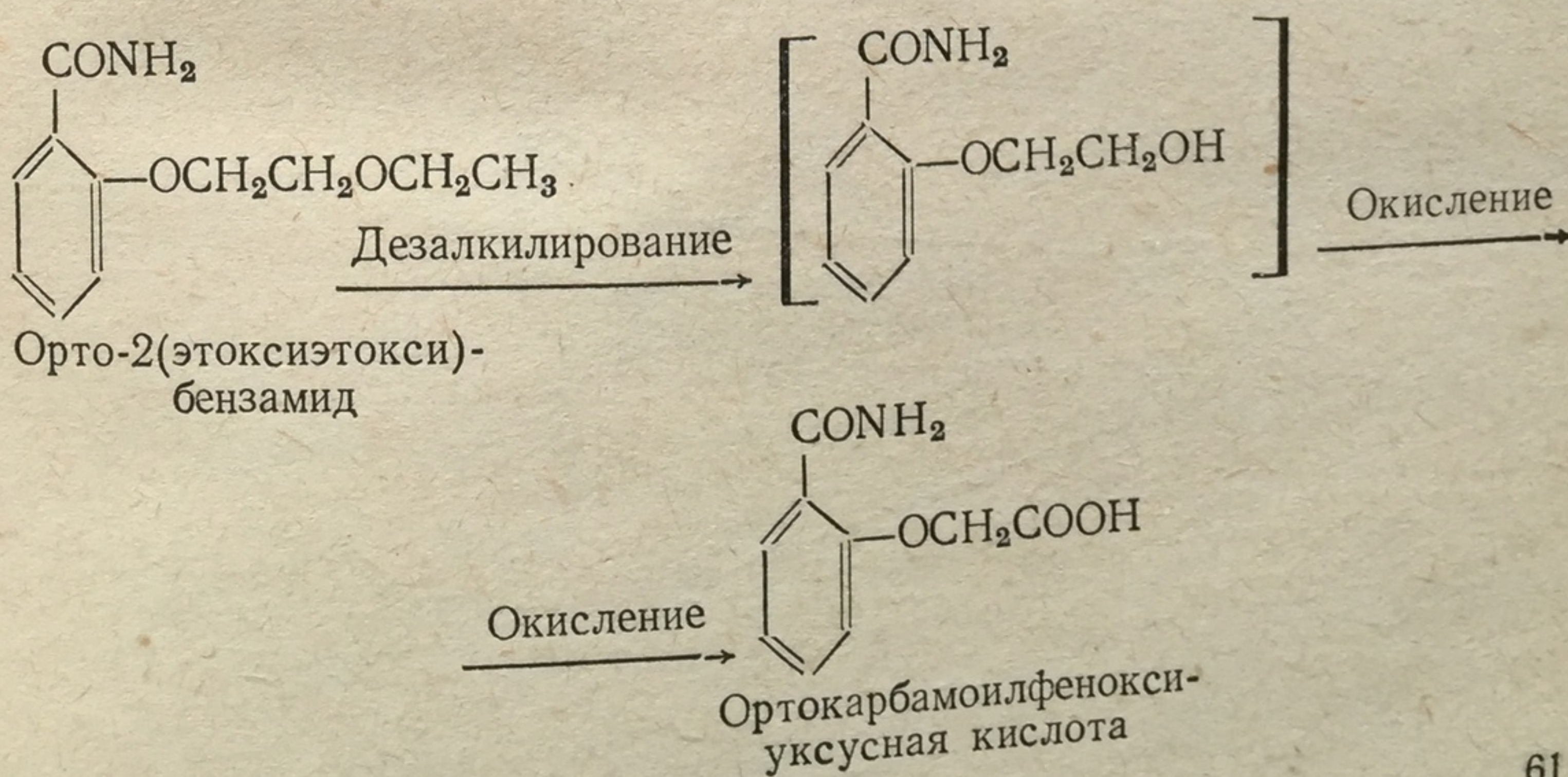
О-, N- и S-алкильных групп, образуя соответствующий фенол, амин или тиол. Ферментные системы, которые катализируют это дезалкилирование, локализуются в микросомальной фракции печени и, как обычно, для реакции необходимы НАДФН₂ и O₂.



О-дезалкилирование. Ароматические метиловые и этиловые эфиры подвергаются окислительному расщеплению, образуя соответствующий фенол плюс формальдегид или ацетальдегид. Исследования с помощью O_2^{18} и H_2O^{18} показали, что окислительное О-деметиление параметоксиацетанилида микросомами печени кроликов заключается в разрыве кислородно-метиловой связи, причем O^{18} не соединяется с фенольными продуктами^(277b).



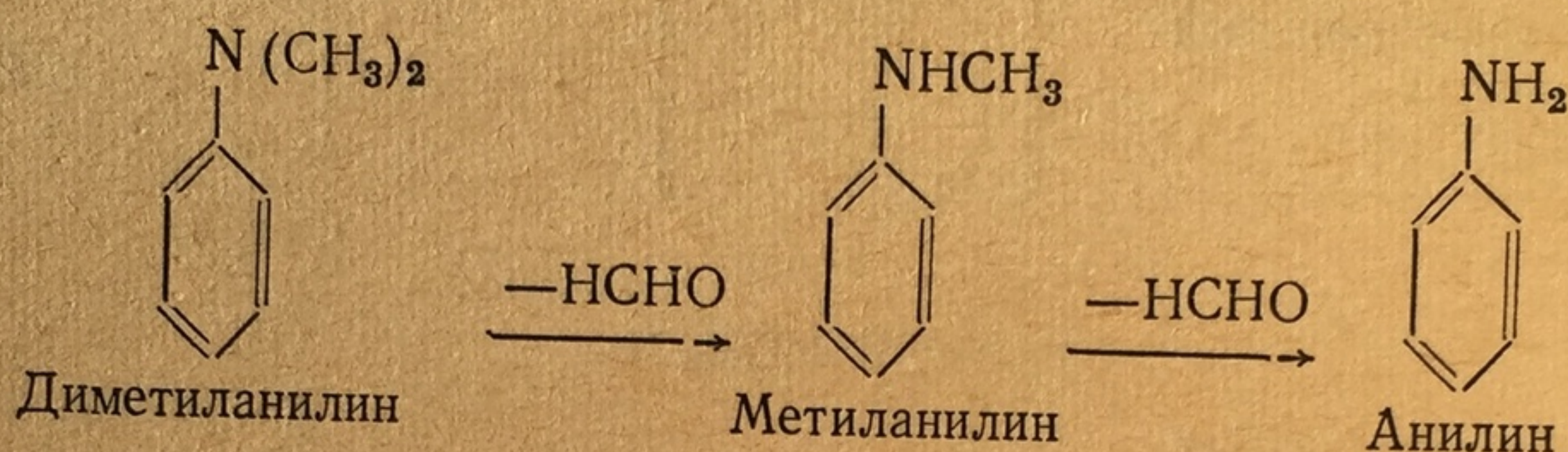
Алкиларильные эфиры с более длинными алкильными группами, чем этиловые, метаболизируются в основном путем (ω -1)-гидроксилирования, а дезалкилирование является лишь второстепенным путем⁽³²⁴⁾. Диалкиловые эфиры обычно не дезалкилируются, однако орто(2-этоксиэтокси)бензамид метабо-



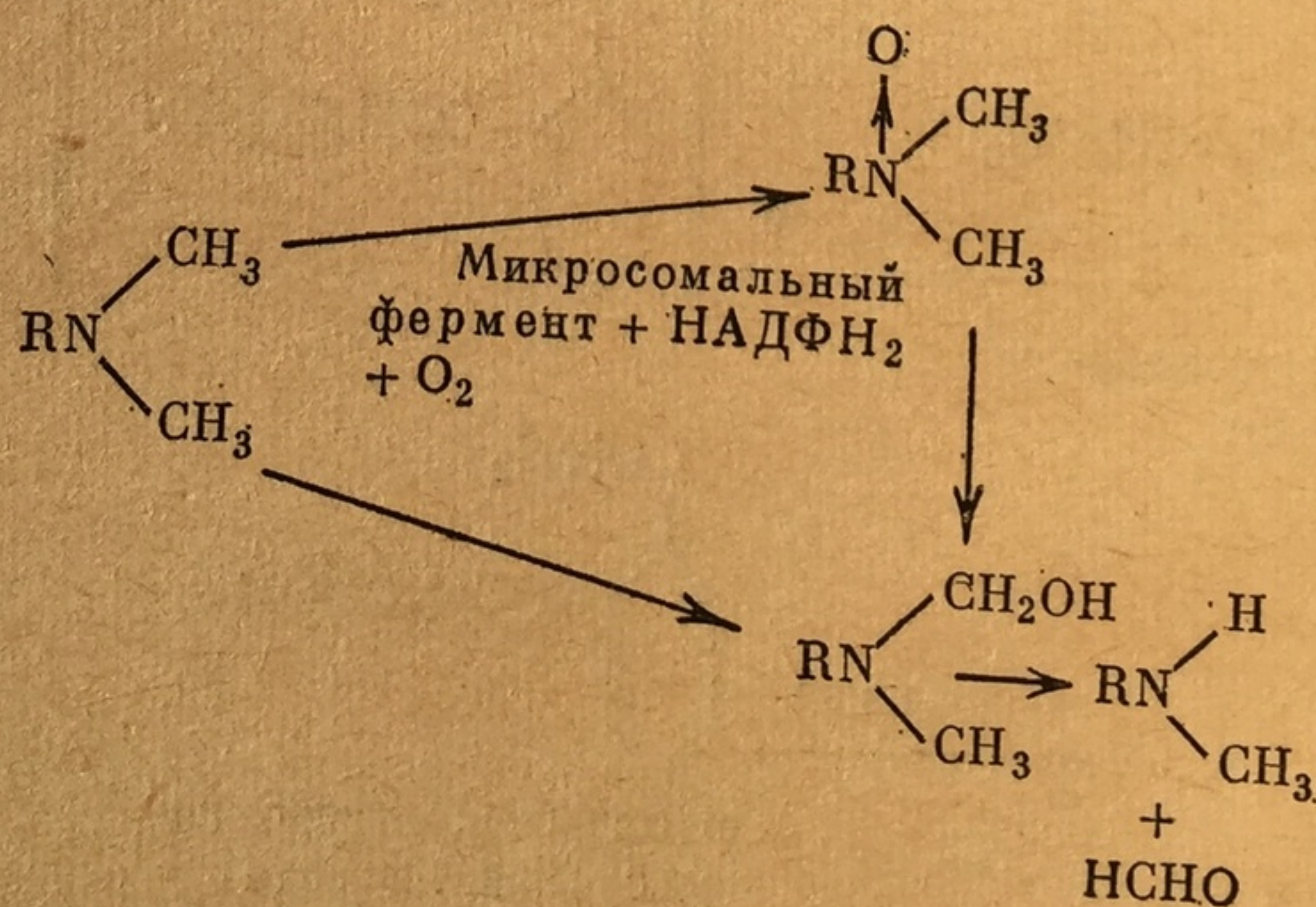
лизируется у человека посредством разрыва эфирной алифатической связи, образуя ортокарбамоилфеноксуксусную кислоту⁽⁸⁰⁾.

В микросомальной фракции присутствуют несколько ферментов, расщепляющих эфиры, ибо SKF 525A (β -диэтиламиноэтилдифенилпропилацетат гидрохлорид) заметно ингибирует деметилирование кодеина, но лишь в небольшой степени деэтилирование фенаcetина.

N-дезалкилирование. Вторичные или третичные амины подвергаются дезалкилированию, образуя первичные амины и альдегид:



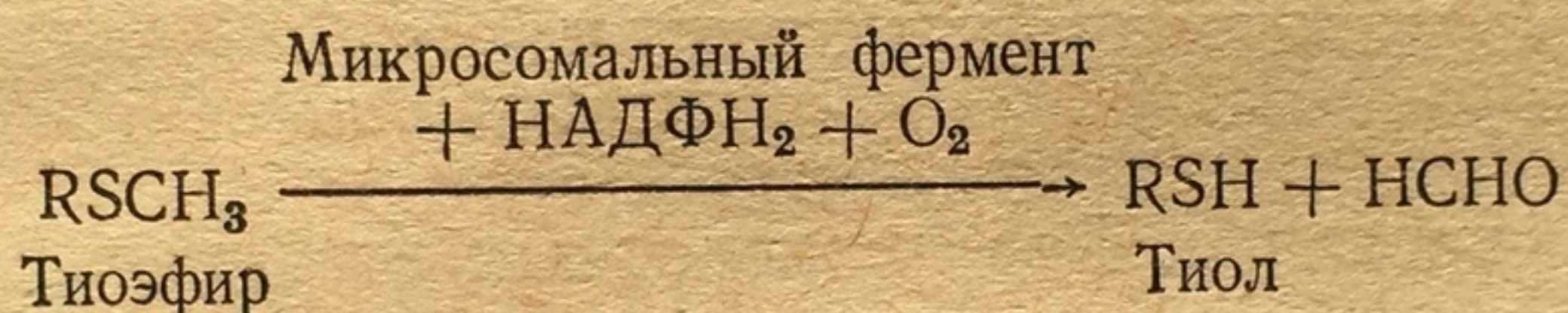
Система микросомальных ферментов дезалкилирует много различных типов чужеродных алкиламинов, включая алкиланилины, N-диметилкарбаматы, алифатические нитрозамины, N-метил- и N-диметилбарбитураты и N-метил- и N-диметилгидантоины, адреналин, эфедрин, аминопирин, петидин и морфин. Кроме того, может происходить дезалкилирование высших алкиламинов, например бутил-4-аминоантипирин дезалкилируется, но со значительно меньшей скоростью, чем метиловый или этиловый гомолог. N-Дезалкилирование вторичных и третичных аминов, вероятно, осуществляется другими ферментами, и они, кроме того, отличаются от ферментов, который катализирует O-дезалкилирование. Естественные сое-



динения, такие, как диметиламиноэтанол и саркозин, дезалкилируются не микросомальной системой, а ферментами митохондрий.

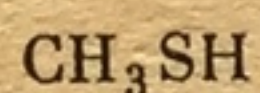
Механизм N-дезалкилирования заключается в ферментном образовании N-оксида или гидроксиалкильного промежуточного продукта, который затем претерпевает ферментативную или самопроизвольную внутримолекулярную перегруппировку, образуя амин и альдегид. N-Гидроксиалкильные промежуточные продукты иногда достаточно устойчивы, чтобы образовывать глюкуронидные конъюгаты, которые выделяются с мочой, например N-оксиметиловые метаболиты гербицида дифенамида^(223a) и инсектицида бидрина⁽⁵⁴⁾. Окислительное деметилирование может также осуществляться неферментативным путем посредством аутоокислительных систем, например, системы Уденфренда.

S-дезалкилирование. Аналогичная система микросомального фермента катализирует удаление метиловых групп у ряда тиоэфиров, образуя соответствующий тиол и формальдегид⁽²²⁸⁾.

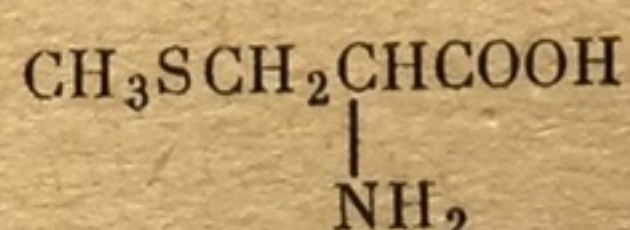


Микросомальные ферменты, которые катализируют S-дезалкилирование, находятся в печени, почках и селезенке и требуют наличия НАДФН₂ и O₂. Они отличаются от ферментов, катализирующих O- и N-деметилирование, так как только последнее ингибируется SKF 525A и вызывается предварительным введением фенобарбитала (люминала). Кроме того, видовые различия в S-деметилировании указывают на существование нескольких S-деметилирующих ферментов.

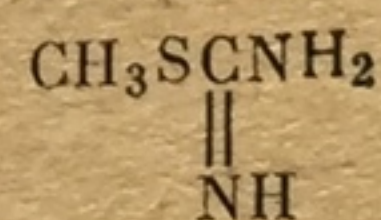
К тиоэфирам, которые подвергаются метаболическому дезалкилированию, относятся метилмеркаптан, S-метилтиобензотиазол, S-метилтиопсевдомочевина, 6-метилтиопурин, S-метилцистеин и S-метилбарбитурат (метитурал). Диметилсульфид



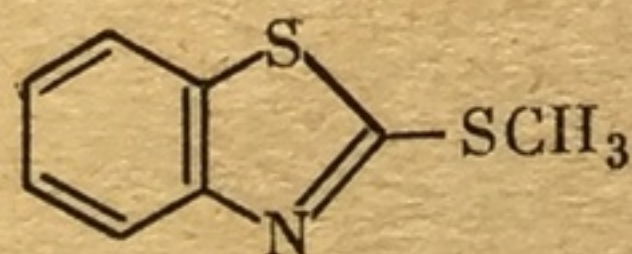
Метилмеркаптан



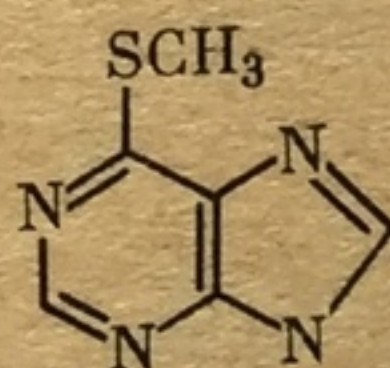
S-метилцистеин



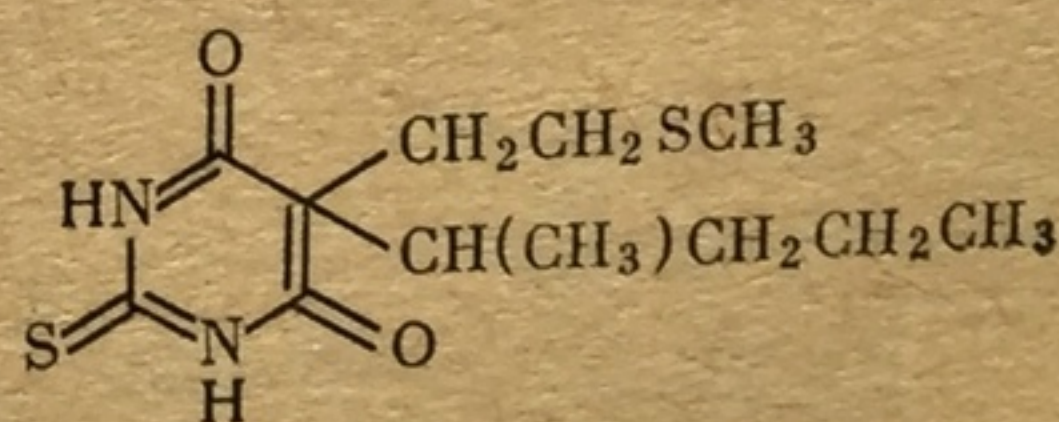
S-метилтиопсевдомочевина



S-Метилтиобензотиазол



6-метилтиопурин

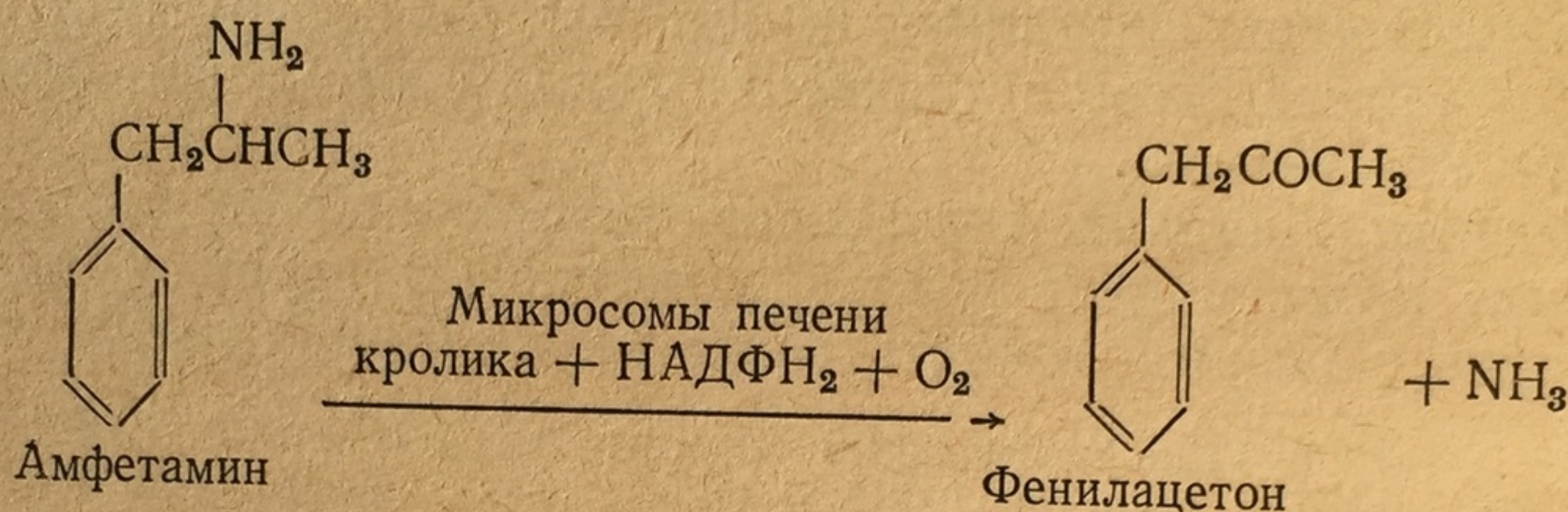


Метитурал

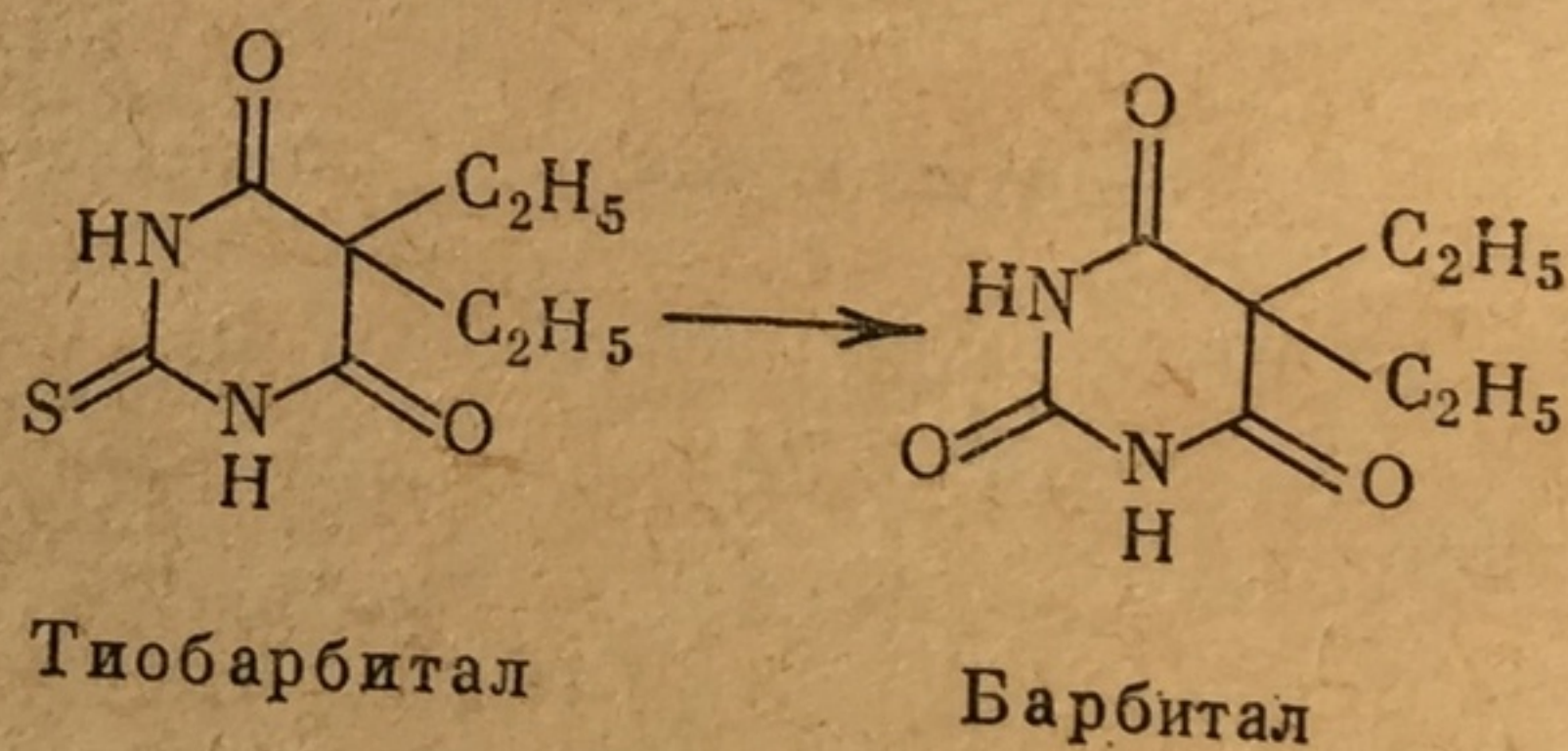
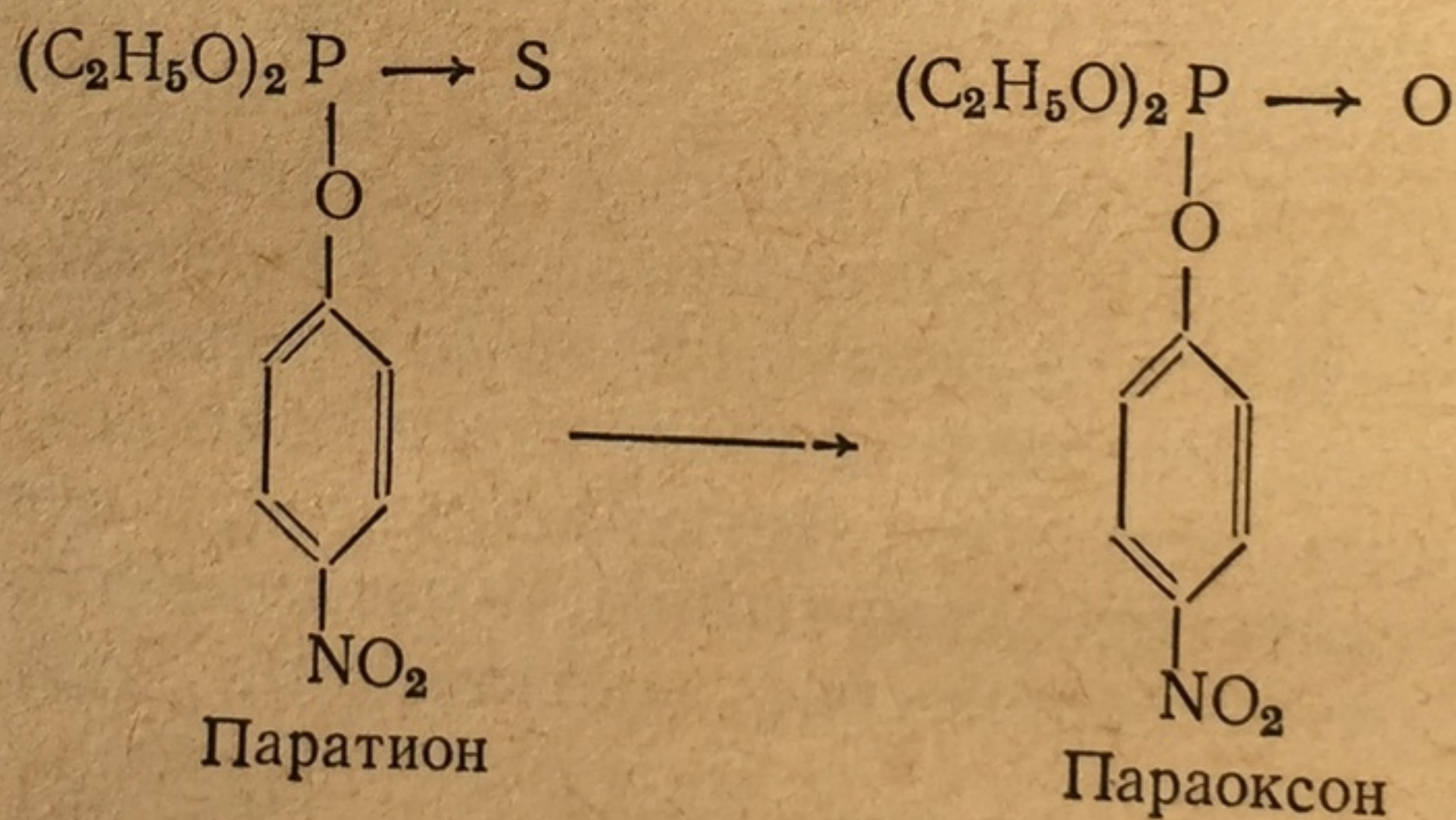
и метионин не деметируются этой микросомальной системой.

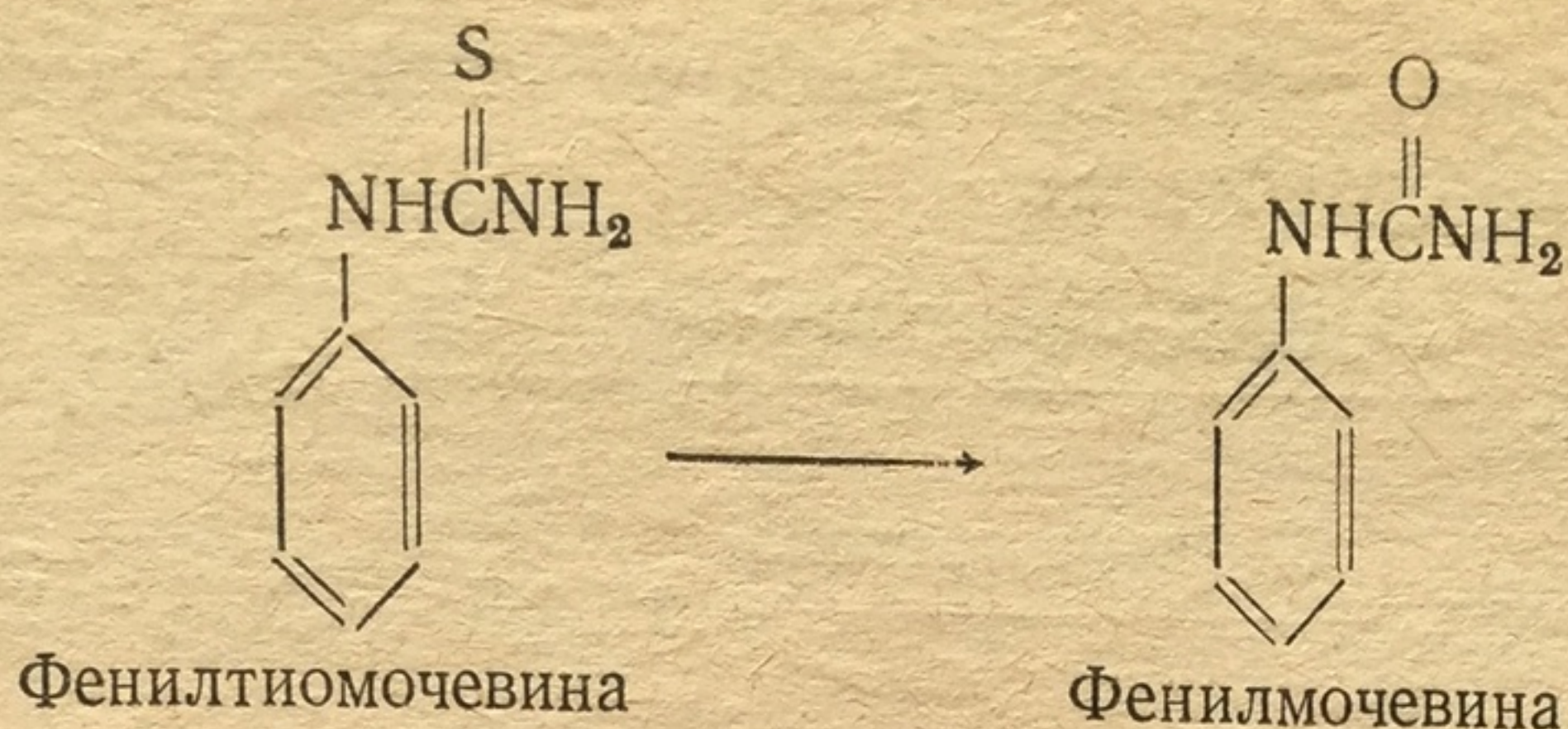
Дезаминирование. Кроме широко известной моноаминоксидазы, которая является ферментом митохондрий, была обнаружена микросомальная аминоксидаза, которая может дезаминировать амфетамин и другие чужеродные амины.

Этот микросомальный фермент, как и другие микросомальные системы, требует присутствия НАДФН₂ и О₂; найден он в печени кроликов. В печени крыс, собак и морских свинок микросомальная аминоксидаза проявляет лишь небольшую активность: по-видимому, там содержатся ингибиторы этого фермента.



Десульфирование. Ряд чужеродных соединений, содержащих серу, например фосфотионатные инсектициды, тиобарбитуратовые препараты и производные фенилтиомочевины, метаболизируются в соответствующие кислородные аналоги посредством замещения серы кислородом:





Метаболизм фосфотионатов в фосфаты катализируется микросомальными ферментами печени, для чего совершенно необходимо присутствие НАДФН₂ и кислорода; в результате наблюдается заметное увеличение токсичности и инсектицидной активности.

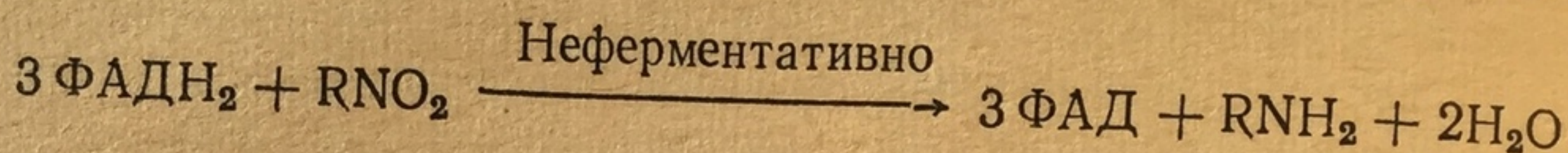
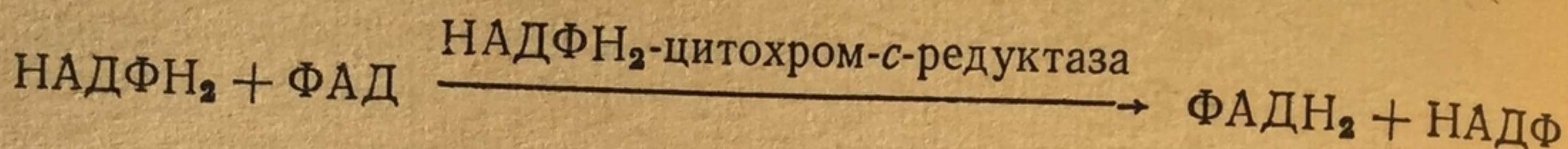
Десульфирование тиобарбитала, тиопентала и других тиобарбитуратов является весьма спорным, ибо кислородные аналоги могут образоваться как артефакты при экстрагировании эфиром. Однако хлороформ не обладает этим эффектом, и в экспериментах, в которых хлороформ использовался вместо эфира, были обнаружены меньшие, но все же значительные количества кислородных аналогов в виде метаболитов тиобарбитуратов.

Основным путем метаболизма фенилтиомочевины и других монозамещенных производных N-арилтиомочевины является десульфирование в соответствующие производные фенилмочевины. Сопутствующее высвобождение сульфида является возможной причиной высокой токсичности этих соединений, одно из которых, а именно α-нафтилтиомочевина, применяется как яд против грызунов. Двухзамещенные производные N,N'-диарилтиомочевины метаболизируются посредством десульфирования лишь в незначительной степени и они менее токсичны.

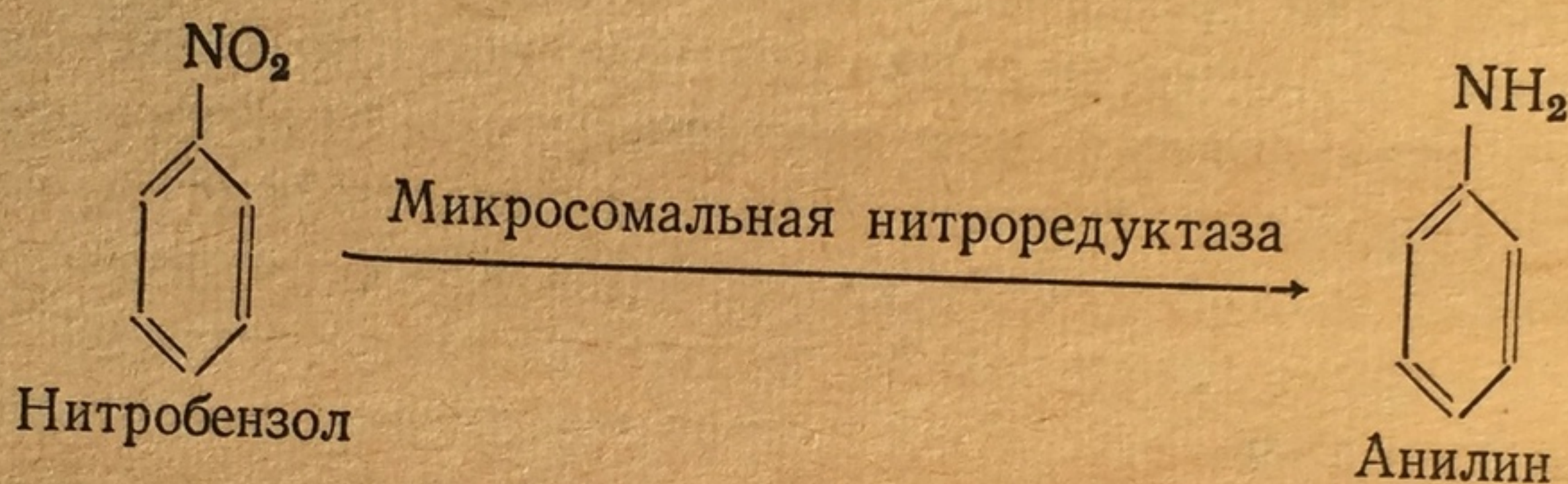
ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИКРОСОМАЛЬНЫМИ ФЕРМЕНТАМИ

Эндоплазматический ретикулум печени, помимо окислительных ферментных систем, содержит ферменты, которые восстанавливают чужеродные соединения. Эти ферменты катализируют восстановление ароматических нитро- и азосоединений в амины. Обе восстанавливающие системы — флавопротеины, у которых простетической группой является ФАД, и их ферментативная активность значительно увеличивается при добавлении рибофлавина, ФМН или ФАД. Предполагают, что микросомальные ферменты (например, НАДФН₂-цитохром-с-редуктаза или НАДН₂-цитохром-*b*-редуктаза) восстанавливают

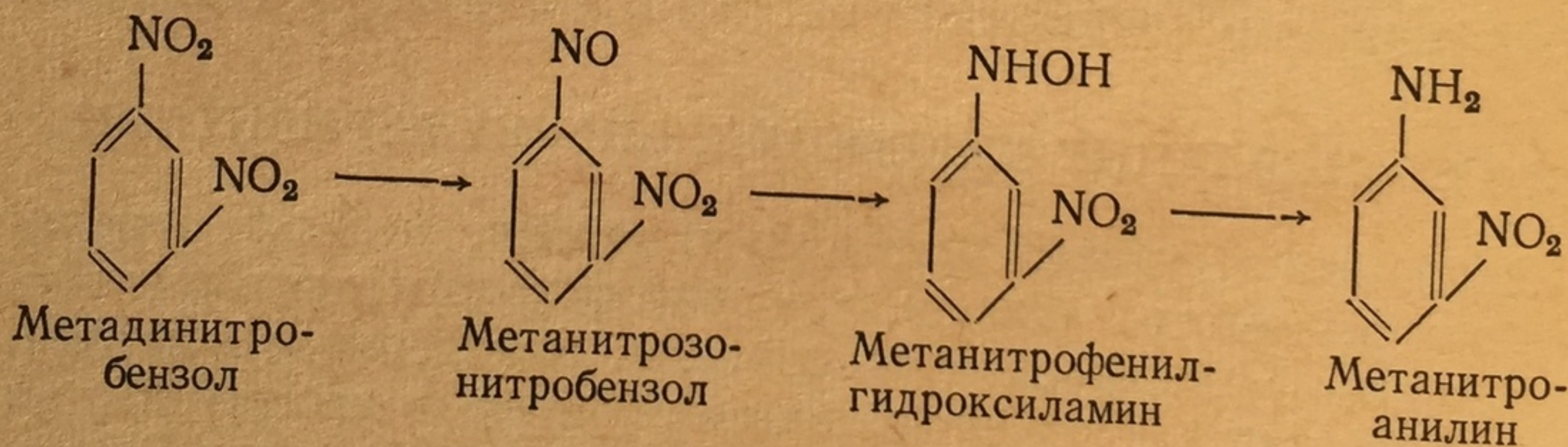
ФАД в ФАДН₂, который затем неферментативно восстанавливает чужеродные субстраты.



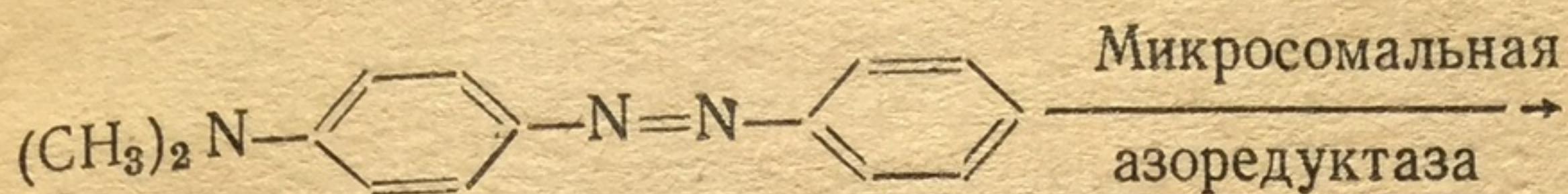
Восстановление нитросоединений. Целый ряд ароматических нитросоединений, например нитробензол, паранитробензойная кислота и хлорамфеникол, восстанавливаются в соответствующие амины нитроредуктазой (нитроредуктазами), находящейся в микросомальной и растворимой фракциях печени и почек.



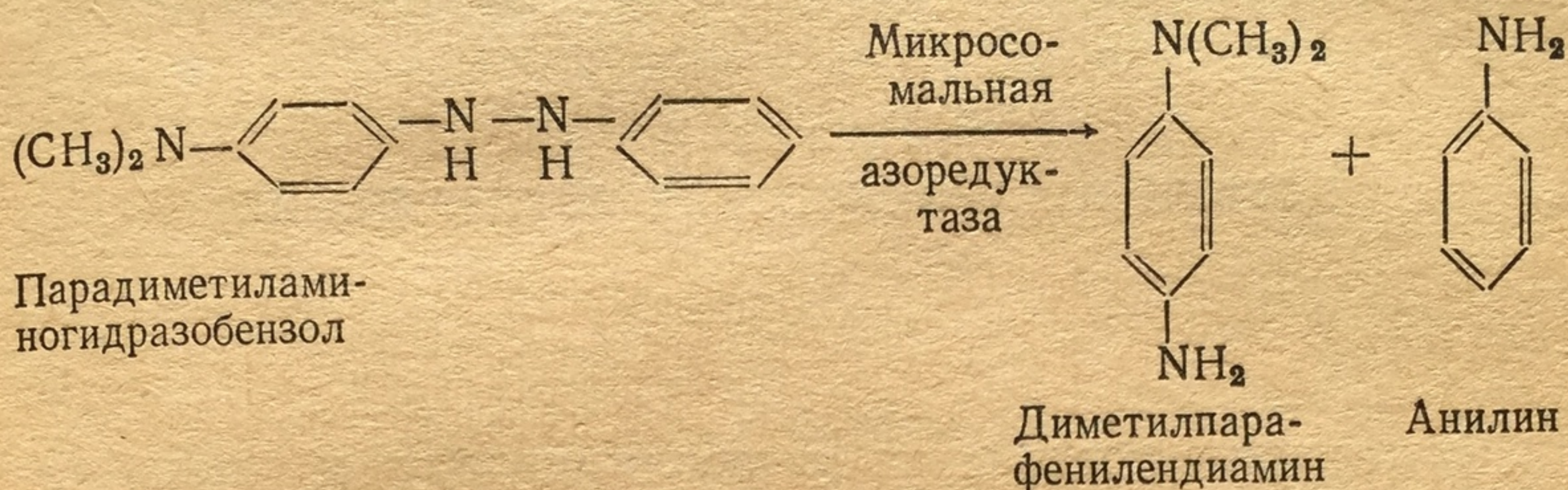
Этот фермент (ферменты) требует анаэробных условий плюс НАДФН₂ и НАДН₂. Восстановление протекает через соответствующие нитрозо- и гидросиламиновые соединения. Помимо метанитроанилина, из мочи кроликов, которым был введен метадинитробензол, были выделены небольшие количества метанитрозонитробензола и метанитрофенилгидроксил-амин⁽²⁶⁰⁾.



Восстановление азосоединений. В организме животного азосоединения подвергаются сначала восстановлению в гидразосоединения, а затем восстановительному расщеплению, образуя две молекулы ароматических аминов, причем оба процесса катализируются тем же ферментом:



Парадиметил-
аминоазобензол



Парадиметилами-
ногидразобензол

Микросомальная азоредуктаза в отличие от нитроредуктазы сохраняет большую часть своей активности при аэробных условиях и особенно требует НАДФН₂. Более того, липаза поджелудочной железы может растворять азоредуктазу, в то время как нитроредуктаза под действием липазы в значительной степени разрушается.

Восстановительное дегалогенирование. Недавно был обнаружен микросомальный фермент, который в присутствии НАДФН₂ и О₂ с одновременным восстановлением удаляет галоген из алифатических галогенных соединений (стр. 91).

Л и т е р а т у р а

- Boyland E. a. Booth J. The metabolic fate and excretion of drugs. Ann. Rev. Pharmac., 1962, 2, 129—142.
- Gillette J. R. Metabolism of drugs and other foreign compounds by enzymatic mechanisms. Fortschr. Arzneimitt. Forsch., 1963, 6, 13—73.
- O'Brien R. D. Desulfuration. Ist. Int. Pharmac. Meet., 1961, 6, 111—19.
- McMahon R. E. Microsomal dealkylation of drugs. Substrate specificity and mechanism. J. pharm. Sci., 1966, 55, 457—466.
- Parke D. V. a. Williams R. T. The hydroxylation of foreign aromatic compounds in the animal body. Rep. Prog. Chem., 1959, 55, 376—388.
- Shideman F. E. a. Mannering G. J. Metabolic fate. Ann. Rev. Pharmac., 1963, 3, 33—56.
- Williams R. T. a. Parke D. V. The metabolic fate of drug. Ann. Rev. Pharmac., 1964, 4, 85—114.

Глава 4

ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Чужеродные соединения метаболизируются и немикросомальными ферментными системами. В митохондриях присутствуют аминоксидазы, которые превращают амины в альдегиды, и ферменты, которые ароматизируют насыщенные алициклические соединения в бензоидные производные. В растворимой фракции найдены ферменты — алкогольдегидрогеназа, альдегидоксидаза и ксантиноксидаза, которые окисляют спирты и альдегиды.

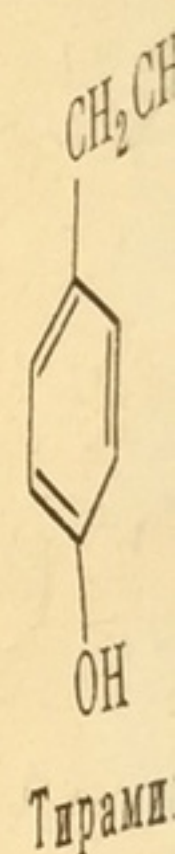
Много других ферментов, таких, как аминоксидазы и эстеразы, метаболизирующих чужеродные соединения, обнаружено в плазме крови; ферменты кишечной флоры являются причиной некоторых других метаболических превращений. И, наконец, существует много метаболических превращений чужеродных соединений, для которых ферменты и локализация их еще неизвестны.

НЕМИКРОСОМАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

Помимо микросомальных оксидаз смешанного действия, в митохондриях и растворимых фракциях тканевых гомогенатов присутствует много оксидаз и дегидрогеназ, которые катализируют окисление чужеродных соединений. К их числу относятся ферменты, катализирующие окислительное дезаминирование, окисление спиртов и альдегидов и ароматизацию алициклических соединений. Некоторые из этих ферментных систем катализируют также и обратную реакцию, так что чужеродные соединения могут восстанавливаться, например, альдегиды и кетоны восстанавливаются в спирты.

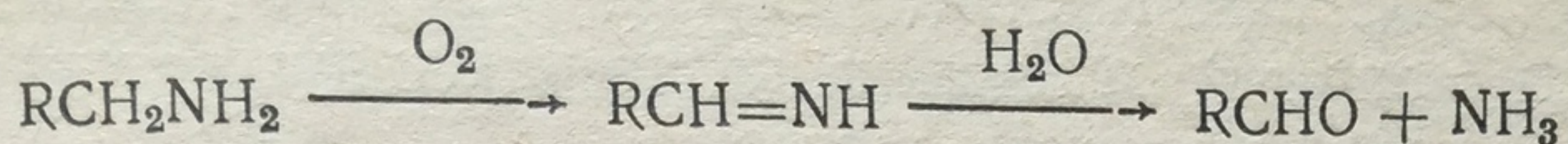
Окислительное дезаминирование. Алифатические и арилзамещенные алифатические амины метаболизируются аминоксидазами в соответствующие альдегиды путем отщепления

известно, что
субстратной
ствью ингиби
той оболочк

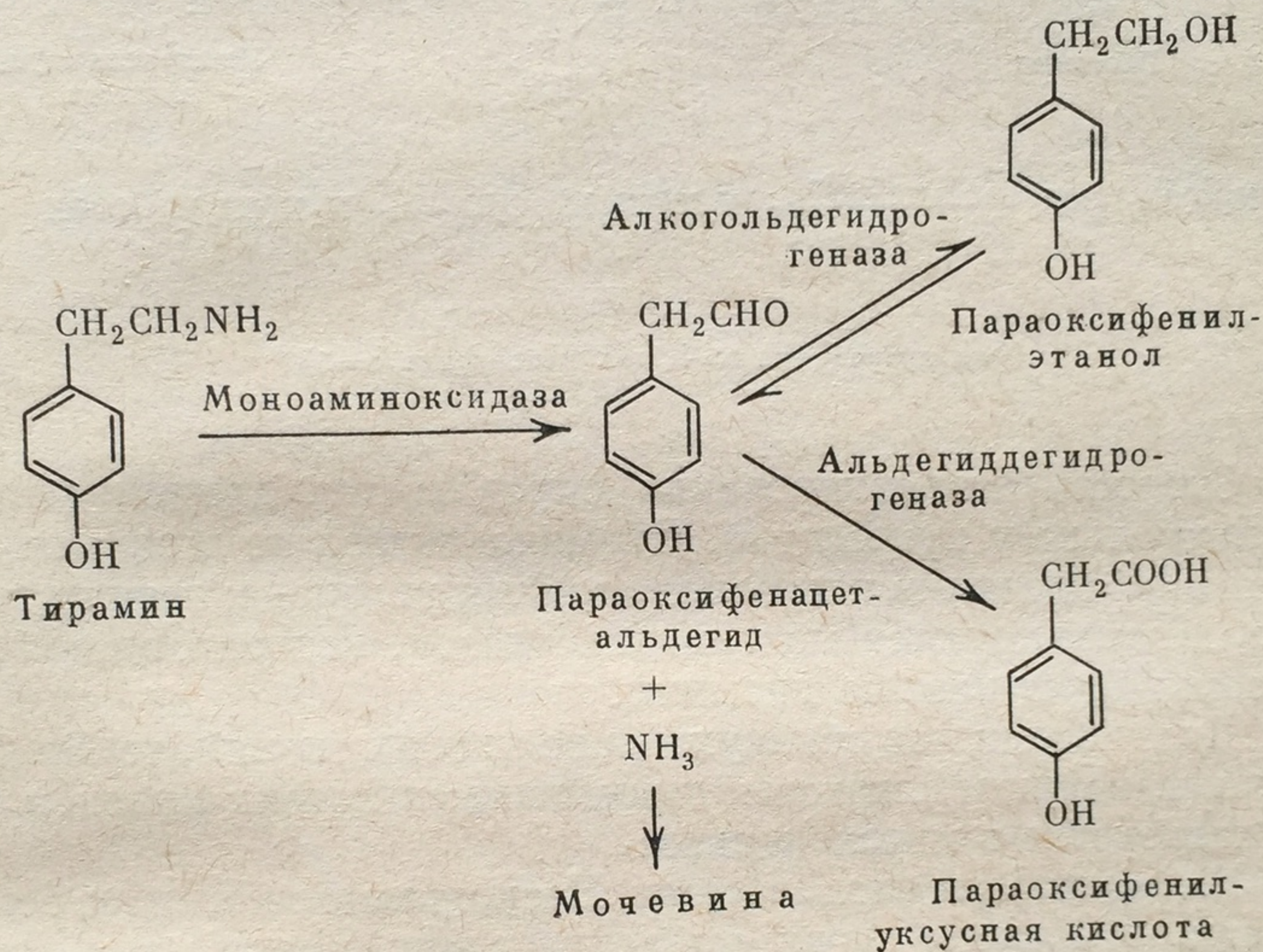


Моноам
ных, втор
ные амины
ствующую
третичные а
имуществен
вичные ами
выделяются
ется в митох
вания и на
аминов, она
как 5-оксит
изводные. С
фенилизон

аммиака, причем реакция протекает через промежуточные альдимины:



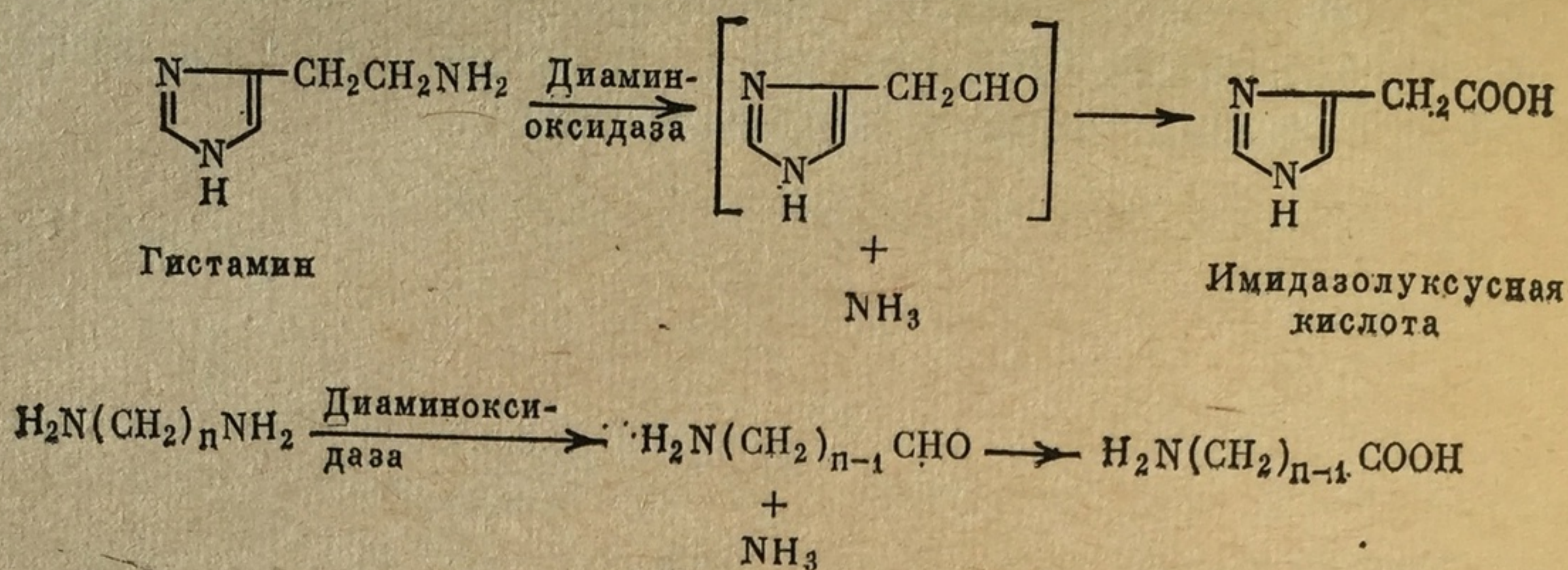
Известно, что некоторые из этих ферментов отличаются по субстратной специфичности, локализации в тканях и воздействию ингибиторов. Они находятся в печени, почках, слизистой оболочке кишечника и в плазме крови.



Моноаминоксидаза катализирует дезаминирование первичных, вторичных и третичных алифатических аминов. Первичные амины (например, тирамин) метаболизируются в соответствующую кислоту или спирт через альдегид. Вторичные и третичные амины более устойчивы к дезаминированию и преимущественно подвергаются дезалкилированию, образуя первичные амины или, в случае простых алифатических аминов, выделяются неизмененными. Моноаминоксидаза локализуется в митохондриях и найдена в основном на местах образования и накопления биогенных аминов. Помимо экзогенных аминов, она дезаминирует многие природные амины, такие, как 5-окситриптамин, катехоламины и их О-метиловые производные. Однако она не действует на амины, содержащие β-фенилизопропиламинную группу (например, амфетамин и

эфедрин), которые частично метаболизируются микросомальными ферментами, а частично выделяются неизмененными.

Диаминоксидаза (гистаминаза) окислительно дезаминирует диамины (например, гистамин, кадаверин и путресцин) путем удаления одной молекулы аммиака.



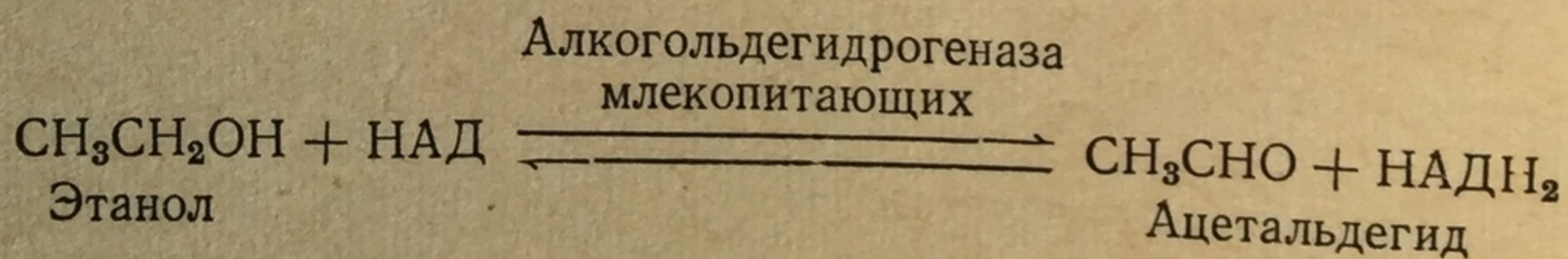
(для путресцина $n=4$, для кадаверина $n=5$)

Скорость дезаминирования определяется длиной цепи и максимальна у путресцина. Диаминоксидаза не дезаминирует диамины с девятью или более атомами углерода; вместо этого они дезаминируются моноаминоксидазой, которая, однако, не дезаминирует низшие диамины.

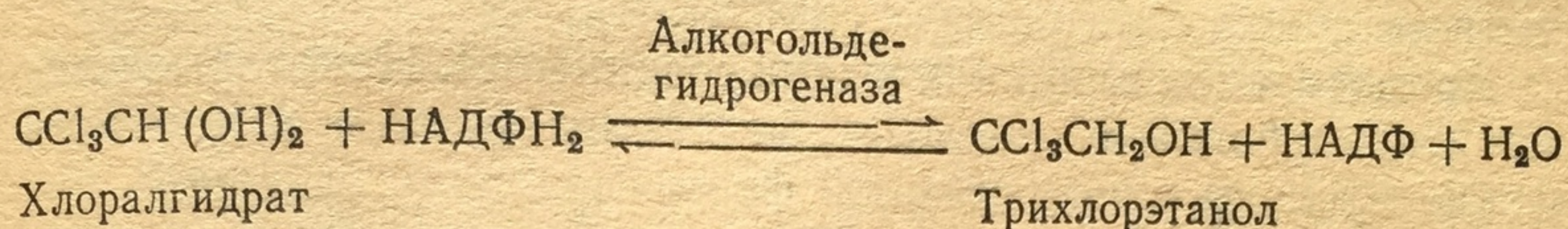
Диаминоксидаза обнаружена во многих тканях, таких, как печень, почки и слизистая кишечника; в печени кролика она локализуется в митохондриях.

Аминоксидазы плазмы крови. Несколько аминоксидаз встречается в плазме крови млекопитающих, например сперминоксидаза, которая дезаминирует спермин и другие полиамины, и бензиламиноксидаза, дезаминирующая бензиламин и мескалин. Эти плазматические оксидазы не способны дезаминировать N-метиламины.

Окисление спиртов. Множество первичных спиртов, таких, как этанол, н-бутанол, фторэтанол, бензиловый спирт и циклогексанол, окисляется в соответствующие альдегиды ферментом алкогольдегидрогеназой, которая локализуется в растворимой фракции печени, почек и легких у многих видов животных. Для действия дегидрогеназы необходим в качестве кофермента НАД, но также может использоваться и НАДФ.



Кроме того, может происходить и обратная реакция, в которой альдегиды и кетоны (например, ацетальдегид, ацетон, хлоралгидрат и циклогексан) восстанавливаются в спирты, причем равновесие системы даже способствует этой реакции. Так как НАДФН₂ печени существует в основном в восстановленной форме, этот нуклеотид может хорошо функционировать в качестве кофермента для обратной реакции:

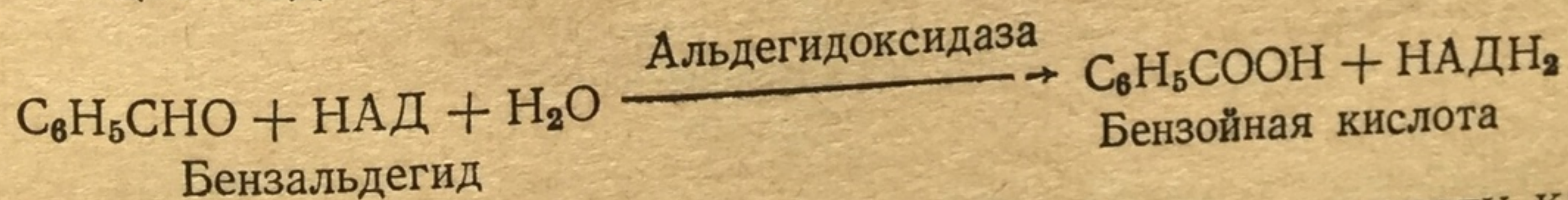


Установлено, что ферментное восстановление изомерных декалонов и метилциклогексанонов стереоспецифично, причем конфигурация получающихся спиртов зависит от конфигурации кетона^(280,119).

Алкогольдегидрогеназа млекопитающих имеет низкое сродство к метанолу, который метаболизируется в основном пероксидазными реакциями с участием ксантиноксидазы и каталазы.

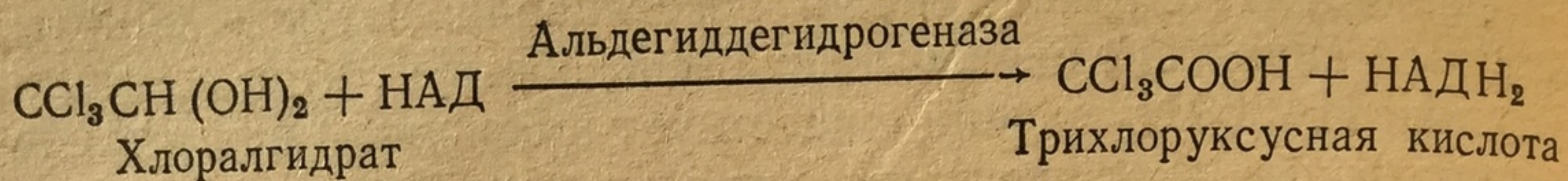
Вторичные спирты в организме животного окисляются в кетоны, по-видимому, алкогольдегидрогеназой млекопитающих, но скорость окисления намного меньше таковой первичных спиртов. Высшие вторичные спирты и третичные спирты более устойчивы и окисляются с трудом.

Окисление альдегидов. Алифатические и ароматические альдегиды окисляются в соответствующие карбоновые кислоты, которые затем могут подвергаться дальнейшему метаболизму посредством β -окисления. К числу ферментов, катализирующих это окисление у млекопитающих, относятся альдегидоксидаза, ксантиноксидаза и НАД-специфичная альдегиддегидрогеназа. Ксантин- и альдегидоксидазы представляют собой молибдо-флавопротеиновые ферменты, которые находятся в растворимой фракции гомогенатов печени. Эти ферменты катализируют окисление альдегидов, образовавшихся при дезаминировании эндогенных аминов, таких, как адреналин, норадреналин и 5-окситриптамин, и чужеродных альдегидов, таких, как ацетальдегид, бензальдегид и салицилальдегид.



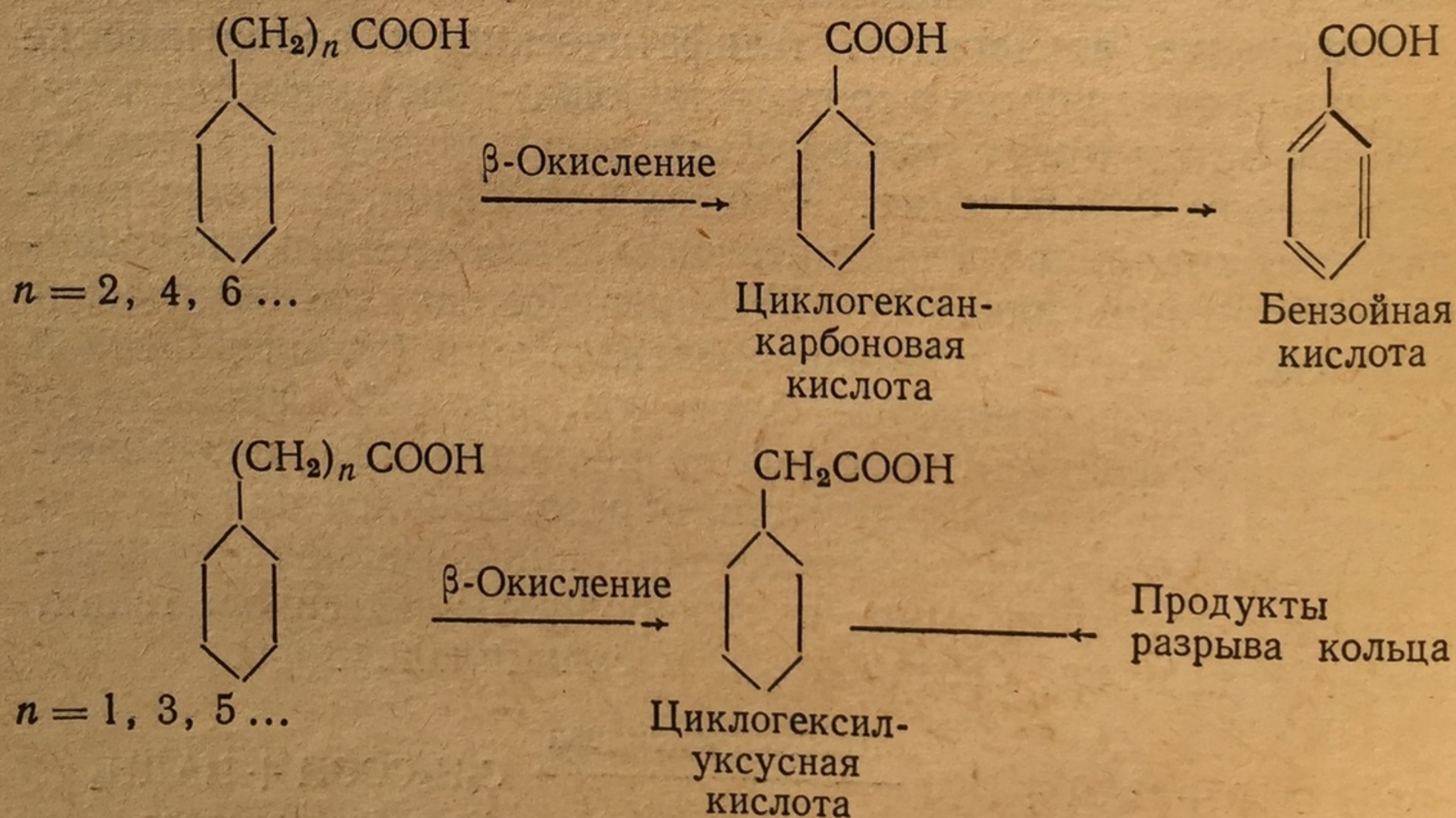
Окисление хлоралгидрата в трихлоруксусную кислоту катализируется зависящей от НАД альдегиддегидрогеназой,

которая неактивна по отношению к большинству других альдегидов:



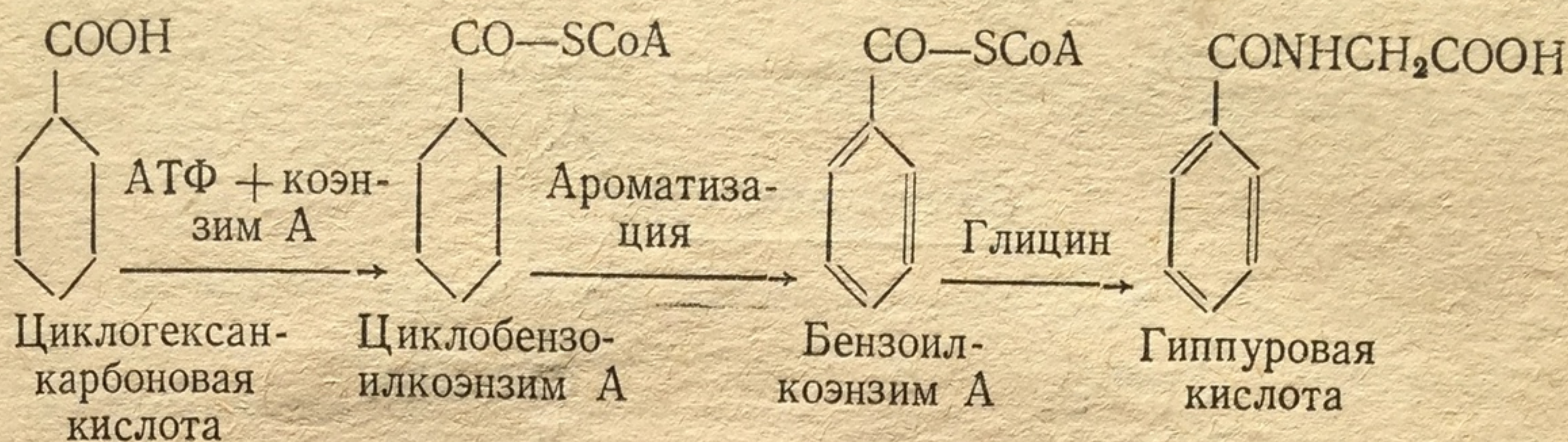
Основной путь метаболизма кетонов — восстановление в соответствующие вторичные спирты.

Ароматизация алициклических соединений. Некоторые циклогексанкарбоновые кислоты метаболизируются в ароматические кислоты окислительной ферментативной системой, находящейся в митохондриях. Циклогексанкарбоновая кислота и соединения, которые могут быть окислены в эту кислоту, метаболизируются в бензойную кислоту, которая выделяется в виде ее конъюгата — гиппуровой кислоты. С другой стороны, циклогексилуксусная кислота не подвергается ароматизации, а метаболизируется посредством окислительного разрыва циклогексанового кольца. Следовательно, циклогексанзамещенные жирные кислоты с формулой $\text{C}_6\text{H}_{11}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, где n — четное число, метаболизируются в циклогексанкарбоновую кислоту и затем подвергаются ароматизации, а если n — нечетное число, они метаболизируются в циклогексилуксусную кислоту, которая затем подвергается полному окислению.



Ферментная система митохондрий, которая осуществляет эту ароматизацию, обнаружена в печени и почках и была солюбилизована и очищена^(10 а). Для нее требуются АТФ, коэнзим

А, кислород, ФАД и глицин; ароматизация включает следующие реакции:

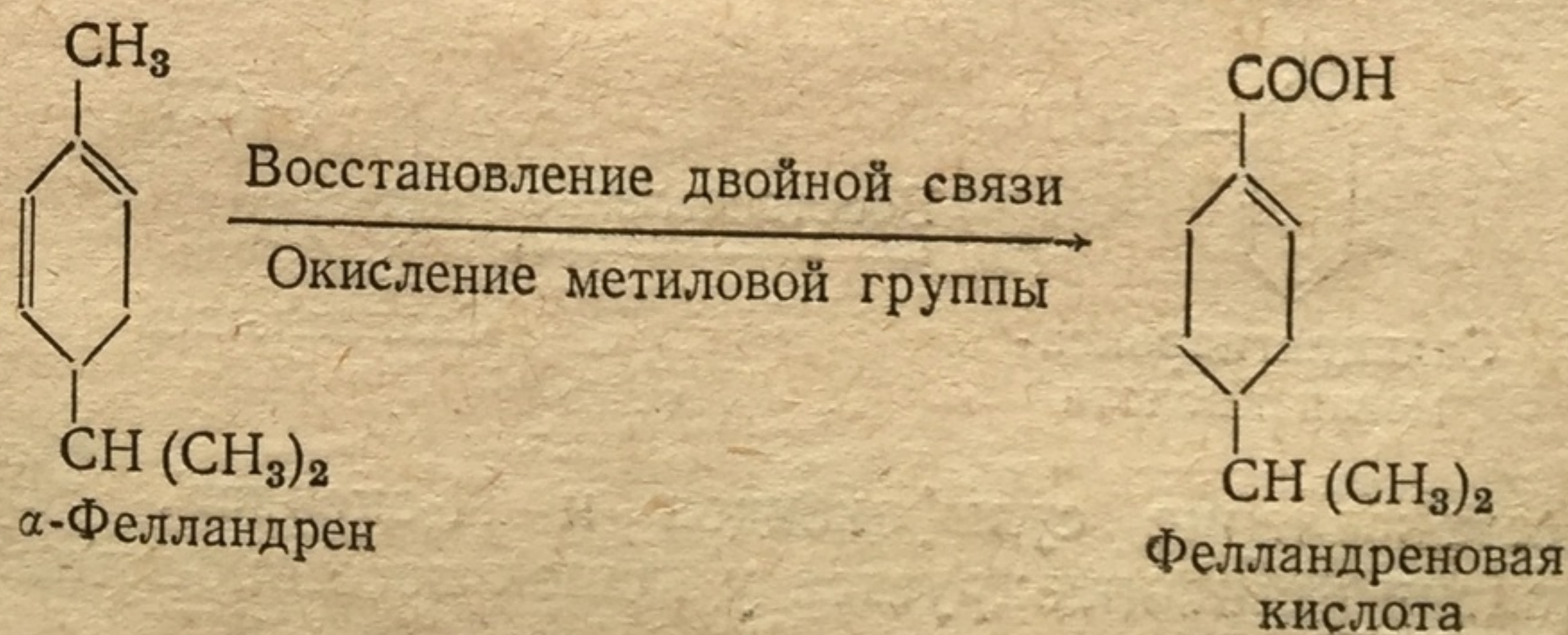


Имеется заметное видовое различие в активности этой ферментной системы. В митохондриях морских свинок и кроликов она наиболее активна; у мышей, кошек, собак и у человека — совсем неактивна, хотя и у человека, и у других приматов хинная кислота ароматизируется *in vivo* (348a).

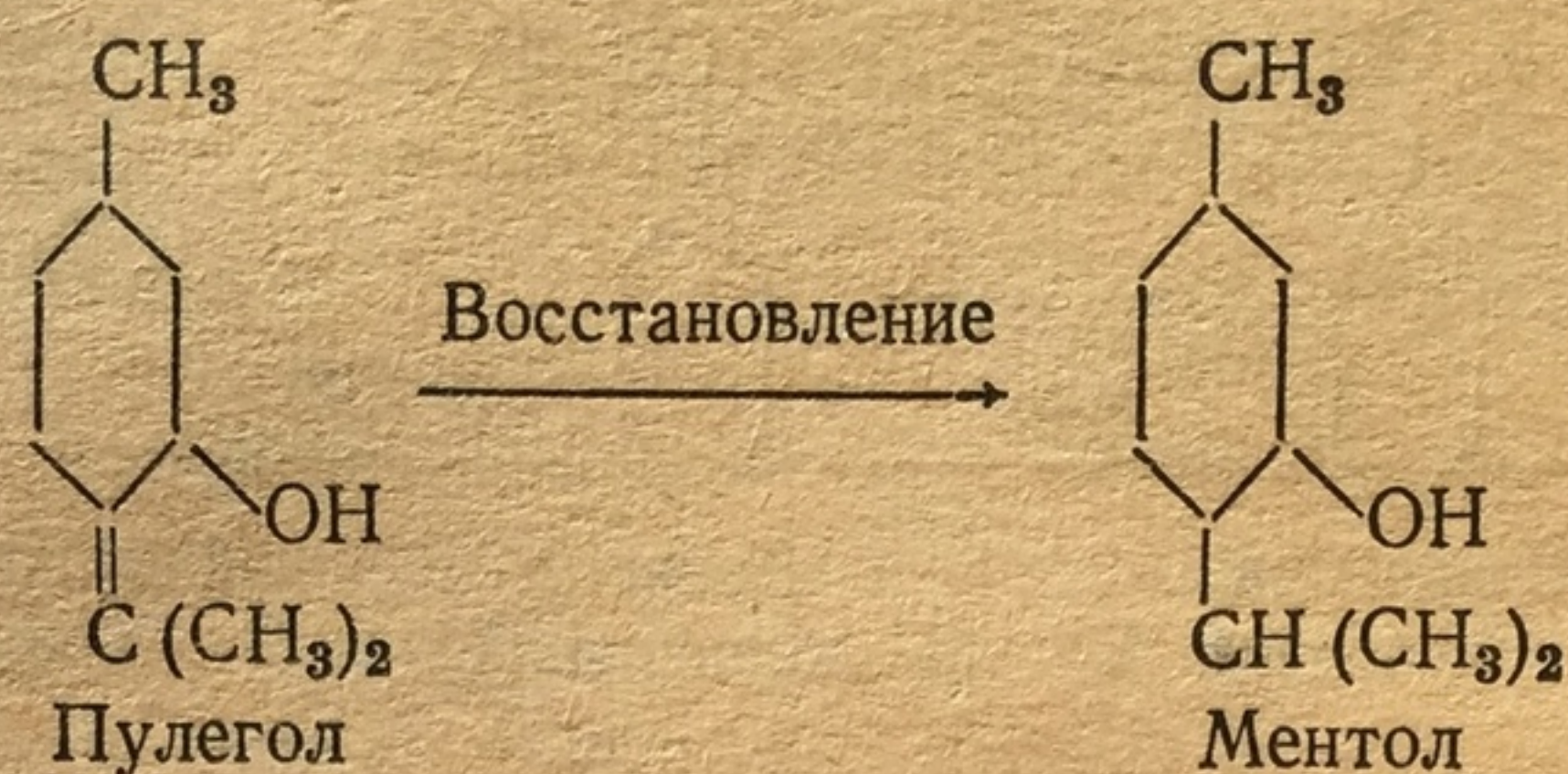
Ароматизация стероидных алициклических колец в биосинтезе эстрогенов катализируется другой ферментной системой, для которой необходимы НАДФН₂ и кислород.

Прочие процессы восстановления. Известно несколько типов немикросомального метаболического восстановления, к которым относятся: восстановление двойных связей, дисульфидов, сульфоксидов и N-оксидов, а также восстановительное дегидроксилирование гидроксамовых кислот, катехолов и некоторых алифатических гидроксильных производных. Природа и локализация ферментов, катализирующих большинство этих типов восстановления, неизвестны, но по крайней мере один из них, а именно дегидроксилирование катехолов, по-видимому, осуществляется кишечной флорой.

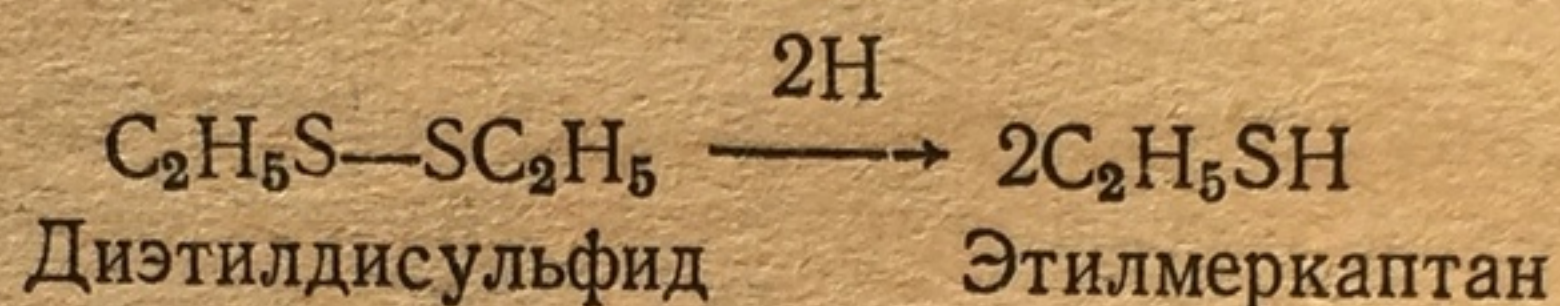
Восстановление двойных связей. Этот тип восстановления наблюдается в метаболизме ряда ненасыщенных моноциклических терпенов. $\Delta^1:5$ -п-ментadien (α -фелландрен) метаболизируется в производное параментана — фелландреновую кислоту — посредством восстановления одной из двойных связей циклогександиенового кольца:



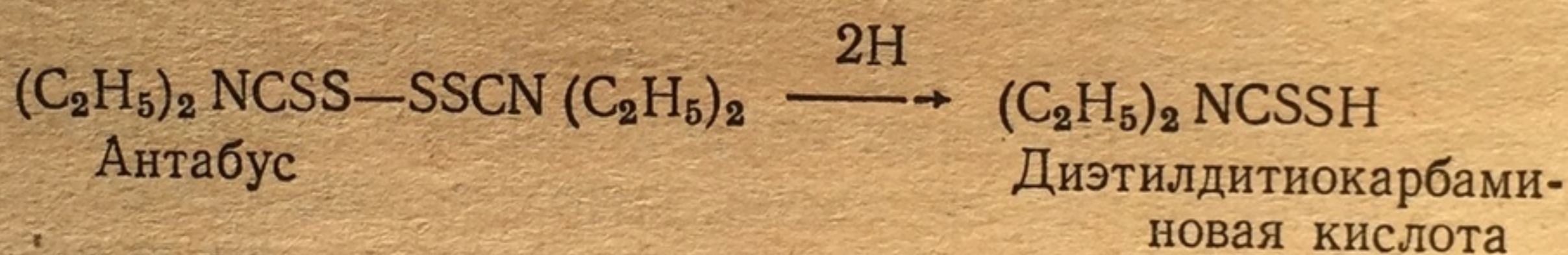
Пулегол метаболизируется в ментол восстановлением двойной связи боковой цепи:



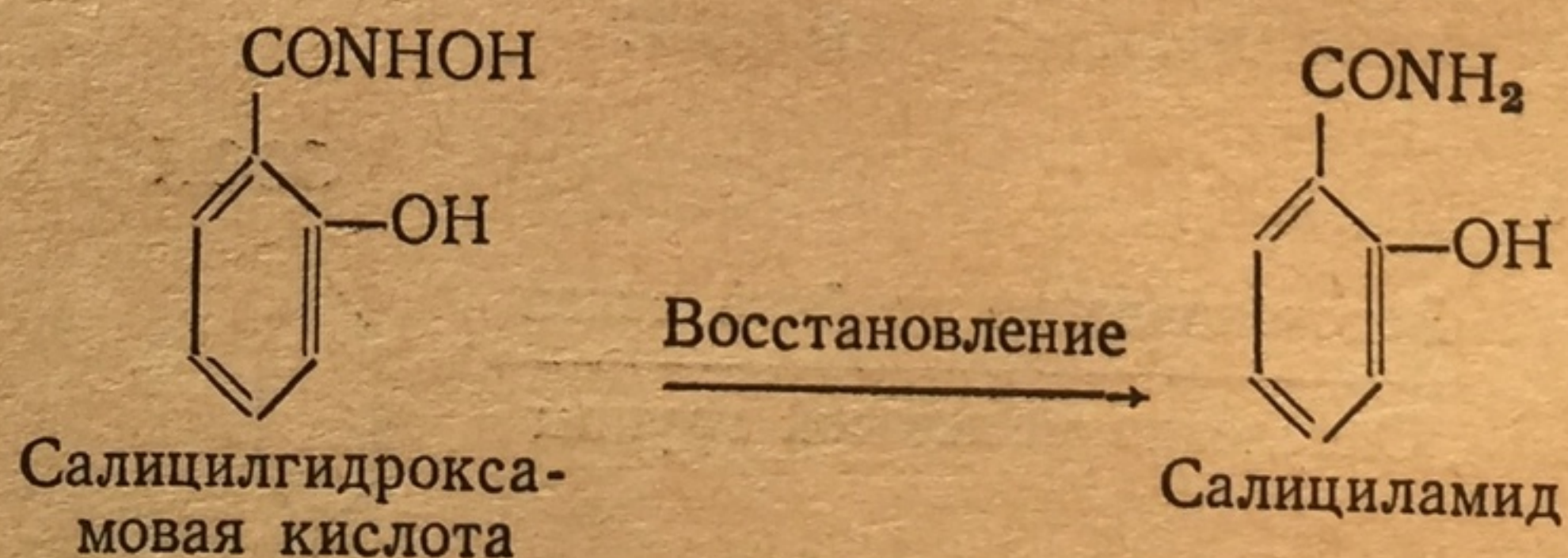
Восстановление дисульфидов. Дисульфиды в организме животного восстанавливаются в тиолы, причем диэтилдисульфид восстанавливается в этилмеркаптан, который частично выделяется с выдыхаемым воздухом:



Тетраэтилтиурамдисульфид (антабус) — средство, используемое при лечении алкоголизма, — аналогично восстанавливается в диэтилдитиокарбаминую кислоту:

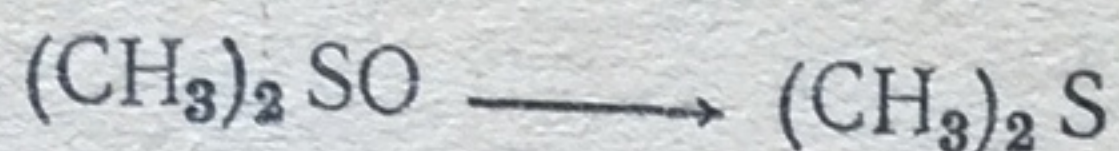


Восстановление гидроксамовых кислот. Гидроксамовые кислоты могут метаболизироваться посредством гидролиза в соответствующую кислоту (стр. 80) или посредством восстановления в соответствующий амид. Салицилгидроксамовая кислота и ее 5-бромпроизводное подвергаются в организме животного восстановлению, образуя конъюгаты салициламида и 5-бромсалициламида.

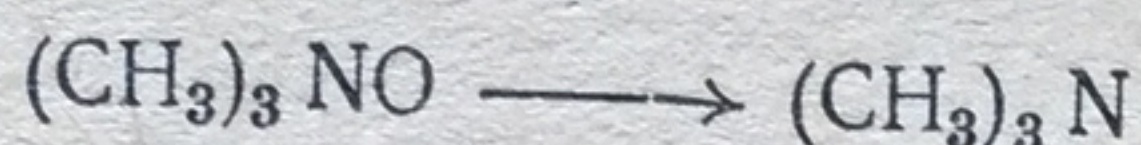


Восстановление сульфоксидов и N-оксидов. Диметилсульфоксид метаболизируется у кошек восстановлением в ди-

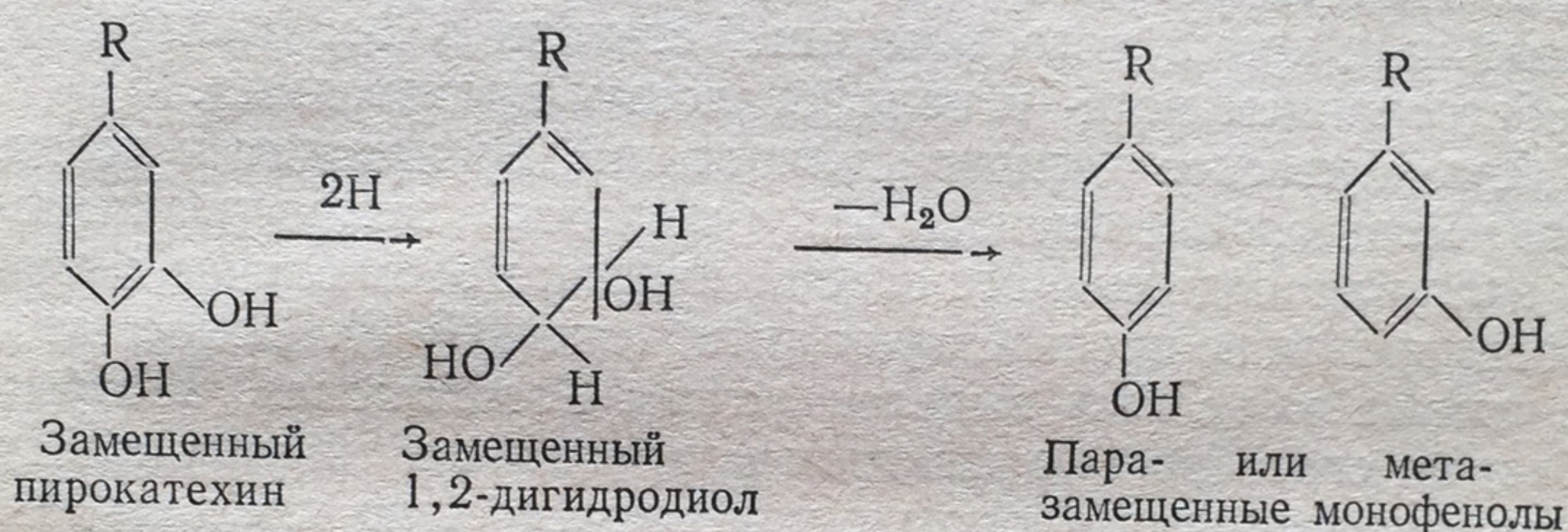
метилсульфид, который выделяется с выдыхаемым воздухом⁽⁹⁹⁾:



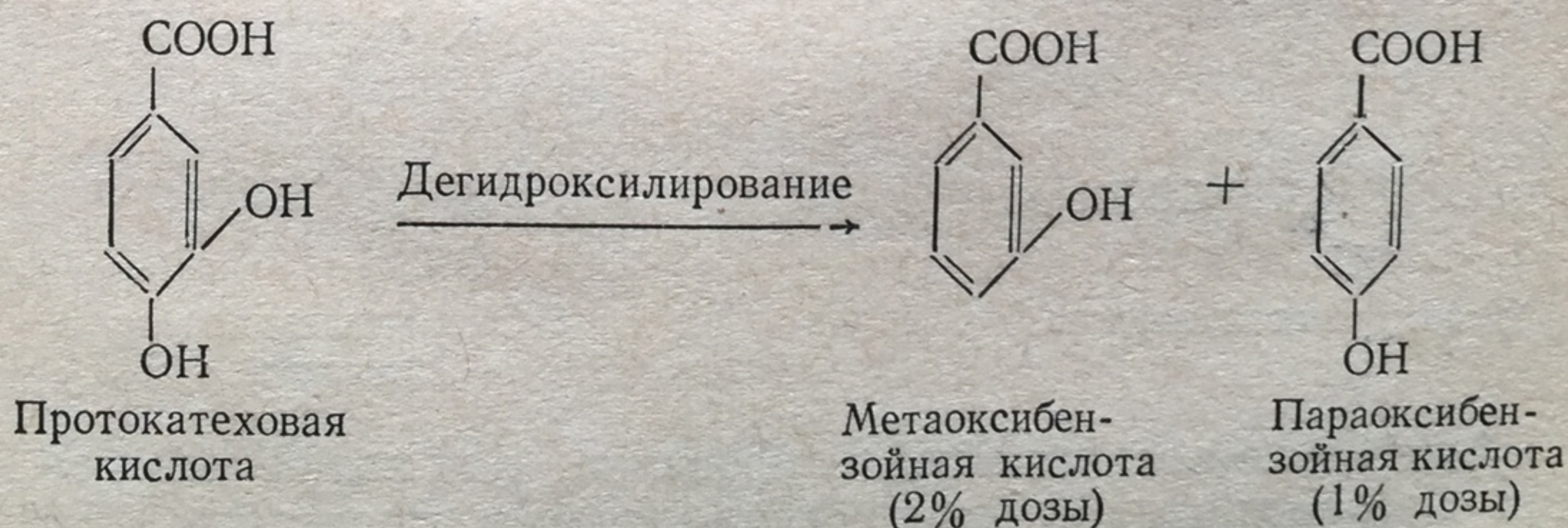
N-оксид триметиламина восстанавливается в триметиламин бактериальной редуктазой:

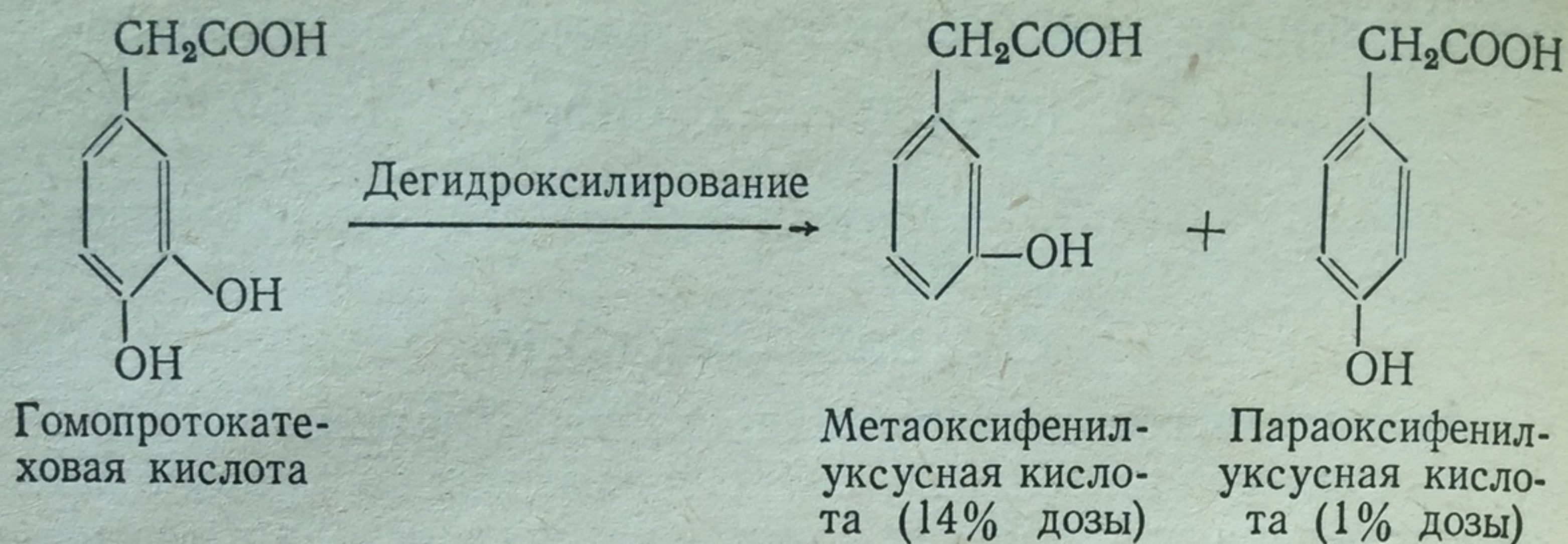


Ароматическое дегидроксилирование. Удаление одной из фенольных гидроксильных групп 4-замещенных производных пирокатехина наблюдается у человека, крыс, кроликов и морских свинок; это может происходить путем восстановления в 1,2-дигидродиол, который затем теряет элементы воды, образуя мета- или пара-производные монофенола:



При метаболизме 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (гомопротокатеховой кислоты) происходит удаление 4-гидроксильной группы, и в моче выделяется увеличенное количество 3-оксифенилуксусной кислоты. Наблюдалось также усиление выделения метагидроксильных ароматических кислот после введения 3,4-диоксикоричной кислоты (кофейная кислота), 3,4-диоксифениланина (ДОФА), флавоноидов рутина и кверцетина и других производных пирокатехина. Метаоксиароматические кислоты обычно присутствуют в моче и, вероятно, образуются в результате дегидроксилирования природных катехоловых кислот и флавоноидов пищи.

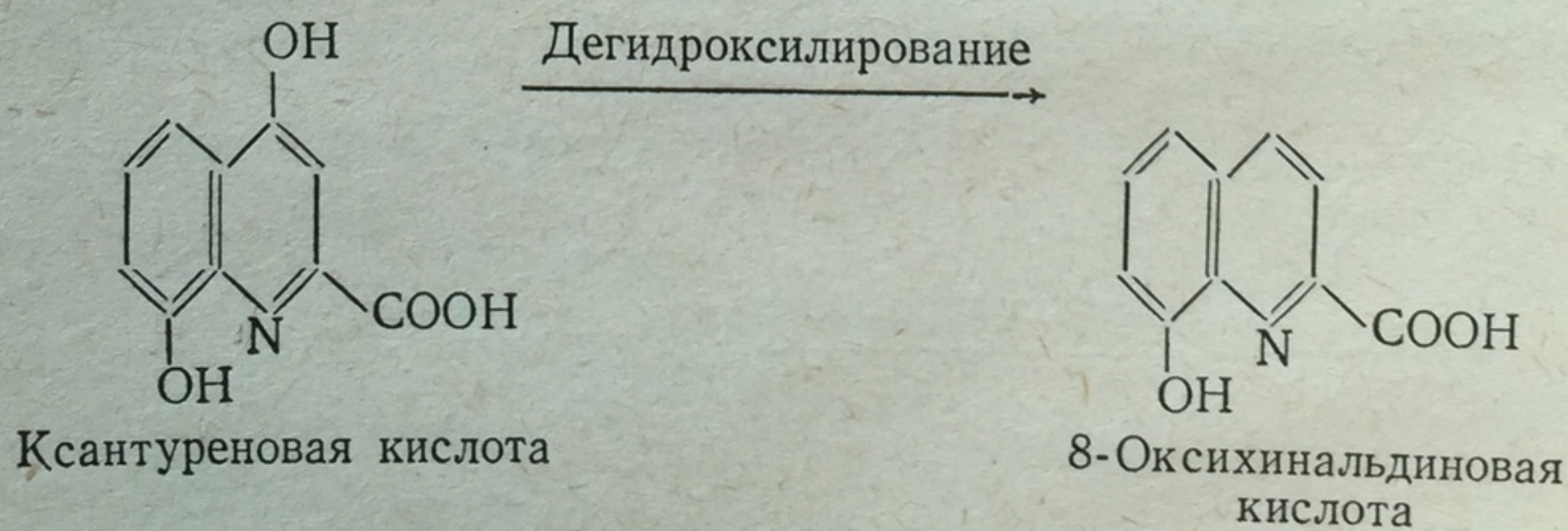




Опыты с введением C^{14} -протокатеховой кислоты крысам⁽⁸⁴⁾ и C^{14} -гомопротеховой кислоты кроликам⁽²⁸⁹⁾ однозначно показали, что дегидроксилирование происходит в основном в 4-м положении и, кроме того, в меньшей степени в 3-м положении, с образованием мета- и парафеноловых производных.

Ароматическое дегидроксилирование происходит и тогда, когда катехоловые кислоты инкубируются с микроорганизмами кала или содержимого слепой кишки; в этом случае дегидроксилированию препятствуют антибиотики^(23,241). Более того, из помета крыс был выделен штамм *Pseudomonas*, который обладает способностью дегидроксилировать кофейную кислоту в метаоксифенилпропионовую и метакумаровую кислоты^(256a). Это указывает на то, что ароматическое дегидроксилирование является результатом метаболизма желудочно-кишечной микрофлорой.

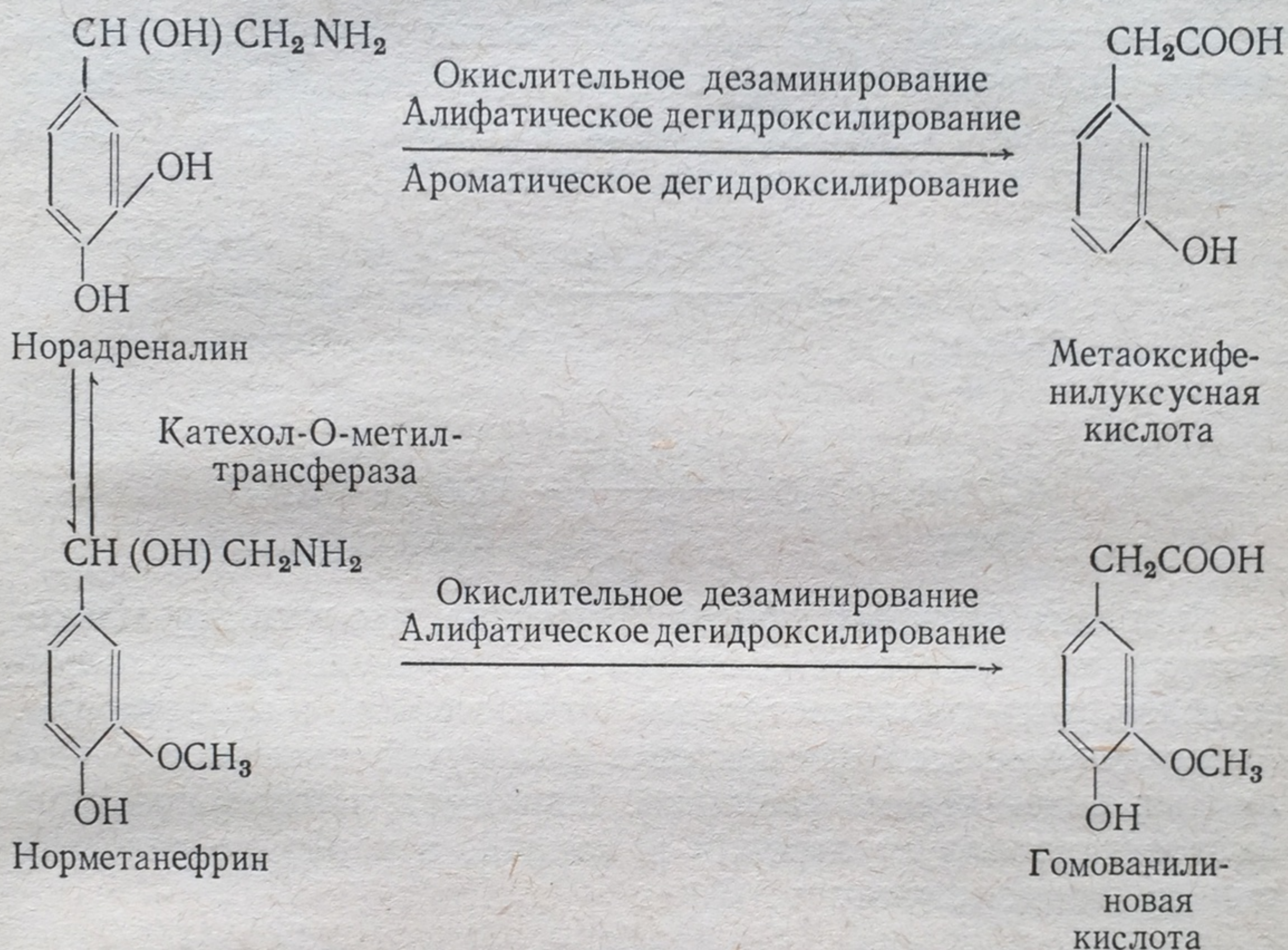
Установлено, что, кроме дегидроксилирования 4-замещенных катехолов, потеря фенольной гидроксильной группы происходит и у ксантуреновой кислоты, которая у кроликов превращается в 8-оксихинальдиновую кислоту. Это дегидроксилирование также, по-видимому, является результатом метаболизма желудочно-кишечными организмами, и протеканию его препятствует введение неомицина⁽¹⁸⁹⁾.



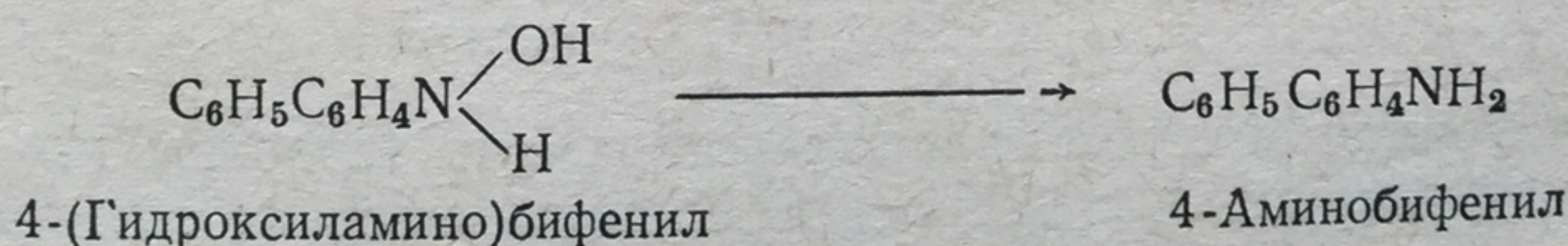
Алифатическое дегидроксилирование. Как алифатическое, так и ароматическое дегидроксилирование происходит при

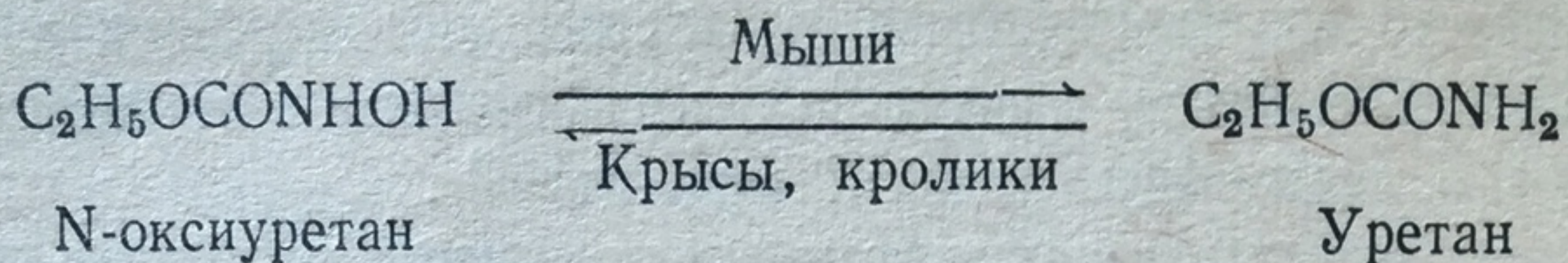
метаболизме норадреналина в организме морских свинок с образованием наряду с другими метаболитами метаоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот⁽³⁰⁶⁾.

Обе эти реакции дегидроксилирования, особенно дегидроксилирование алифатической боковой цепи, усиливаются пероральным приемом гипогликемического препарата толбутамида. Дегидроксилирования алифатической боковой цепи адреналина не происходит.



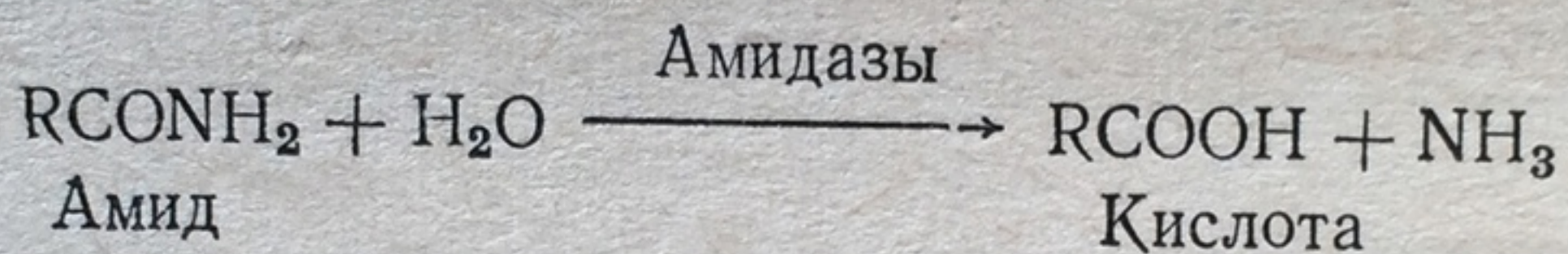
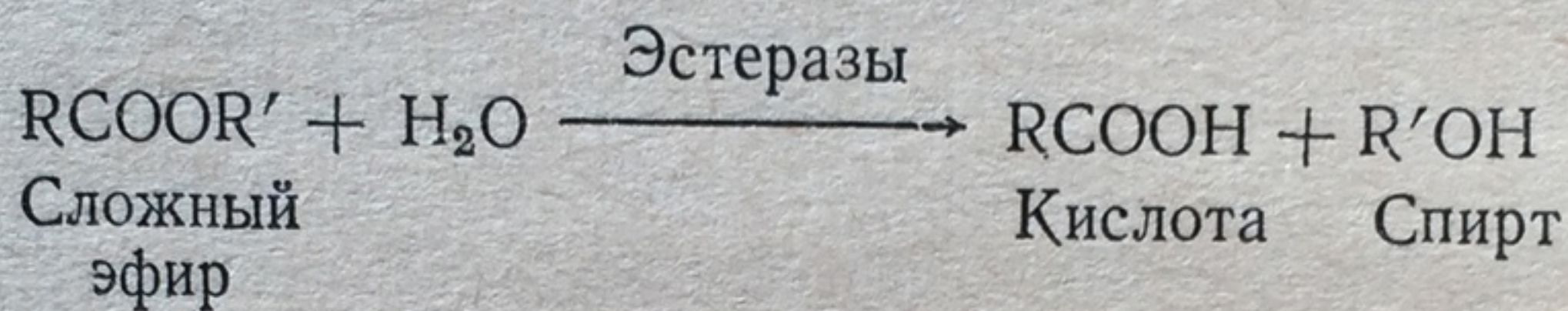
N-Дегидроксилирование. У крыс происходит дегидроксилирование N-окси-4-ацетиламиностильбена в 4-ацетиламиностильбен⁽²⁾. У мышей N-оксиуретан метаболизируется в уретан⁽²³⁵⁾, а 4-гидроксиламинобифенил превращается в 4-аминобифенил ферментом печени кролика⁽²⁴⁾. Установлено, что N-дегидроксилирование N-окси-2-N-ацетиламинофлюорена в 2-ацетиламинофлюорен катализируется растворимой фракцией печени крыс, а также целыми гомогенатами печени и мозга крыс^(145a).



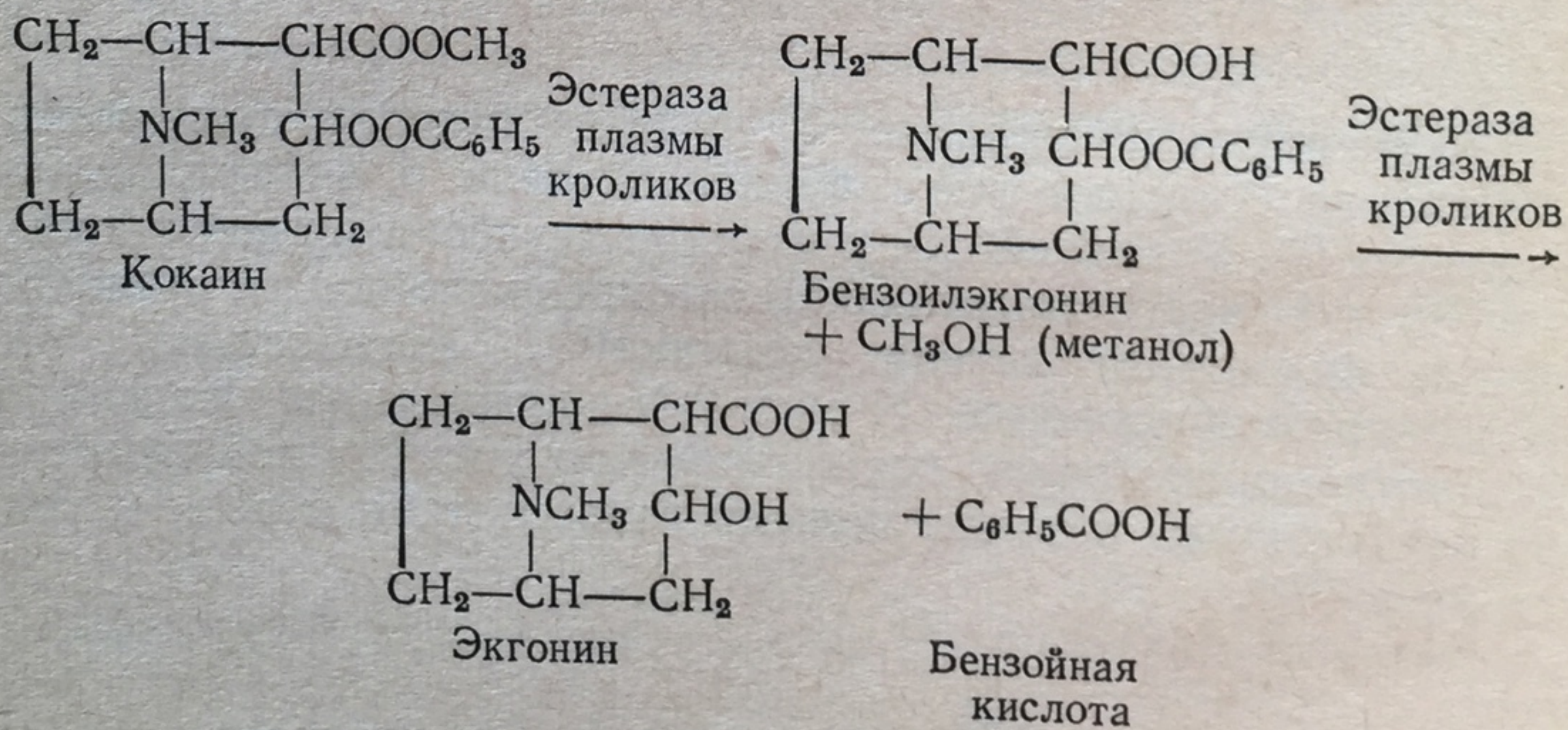


ГИДРОЛИЗ

Сложные чужеродные эфиры и амиды гидролизуются рядом гидролитических ферментов, находящихся в печени и плазме крови. Установлено, что некоторые из них находятся в микросомальной фракции печени; так, из печени свиньи была выделена очищенная «микросомальная эстераза печени», которая гидролизует и сложные эфиры, и амиды⁽²¹³⁾.

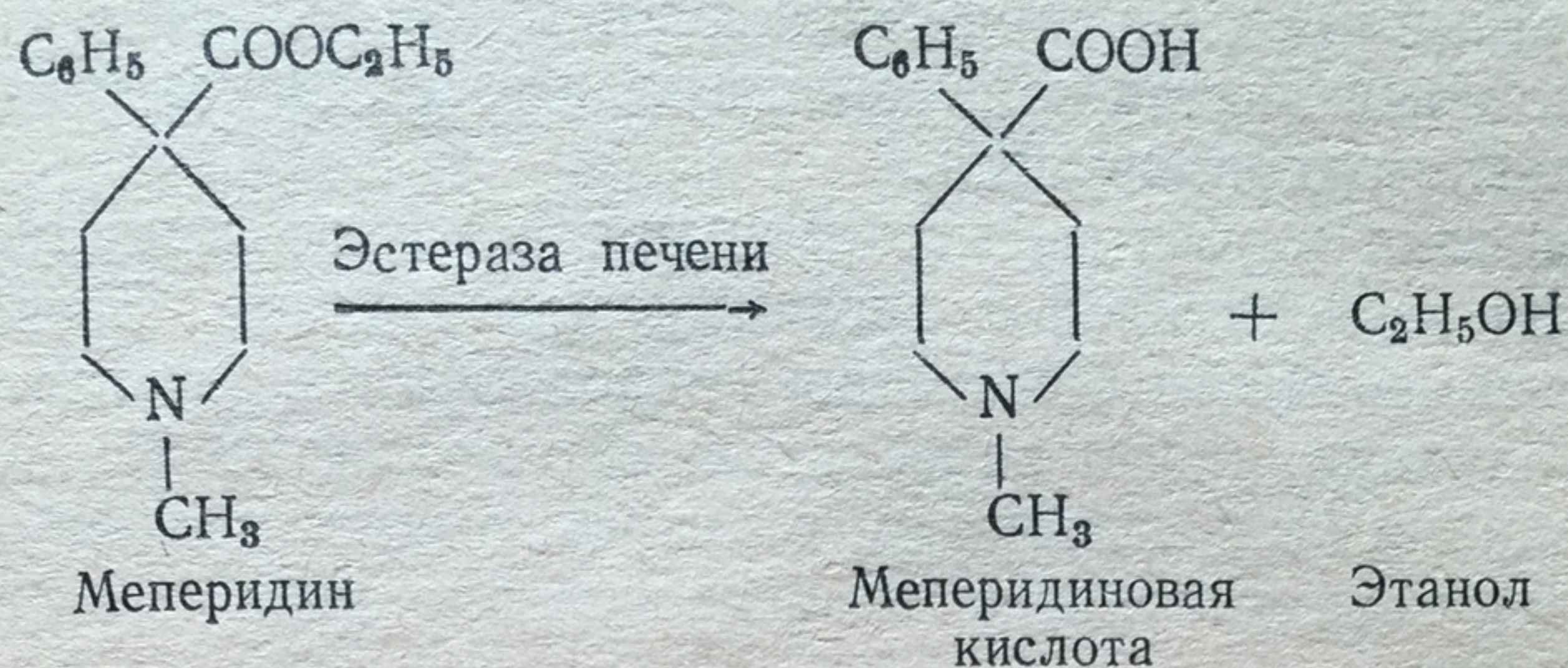


Гидролиз сложных эфиров. Известно, что в тканях млекопитающих находится ряд эстераз, в том числе ацетилхолинэстераза, псевдохолинэстеразы, арилэстеразы и алиэстеразы. Распределение этих ферментов в различных тканях и у различных видов весьма различно. Например, плазма кроликов быстро гидролизует атропин и кокаин, а в плазме человека они не гидролизуются:

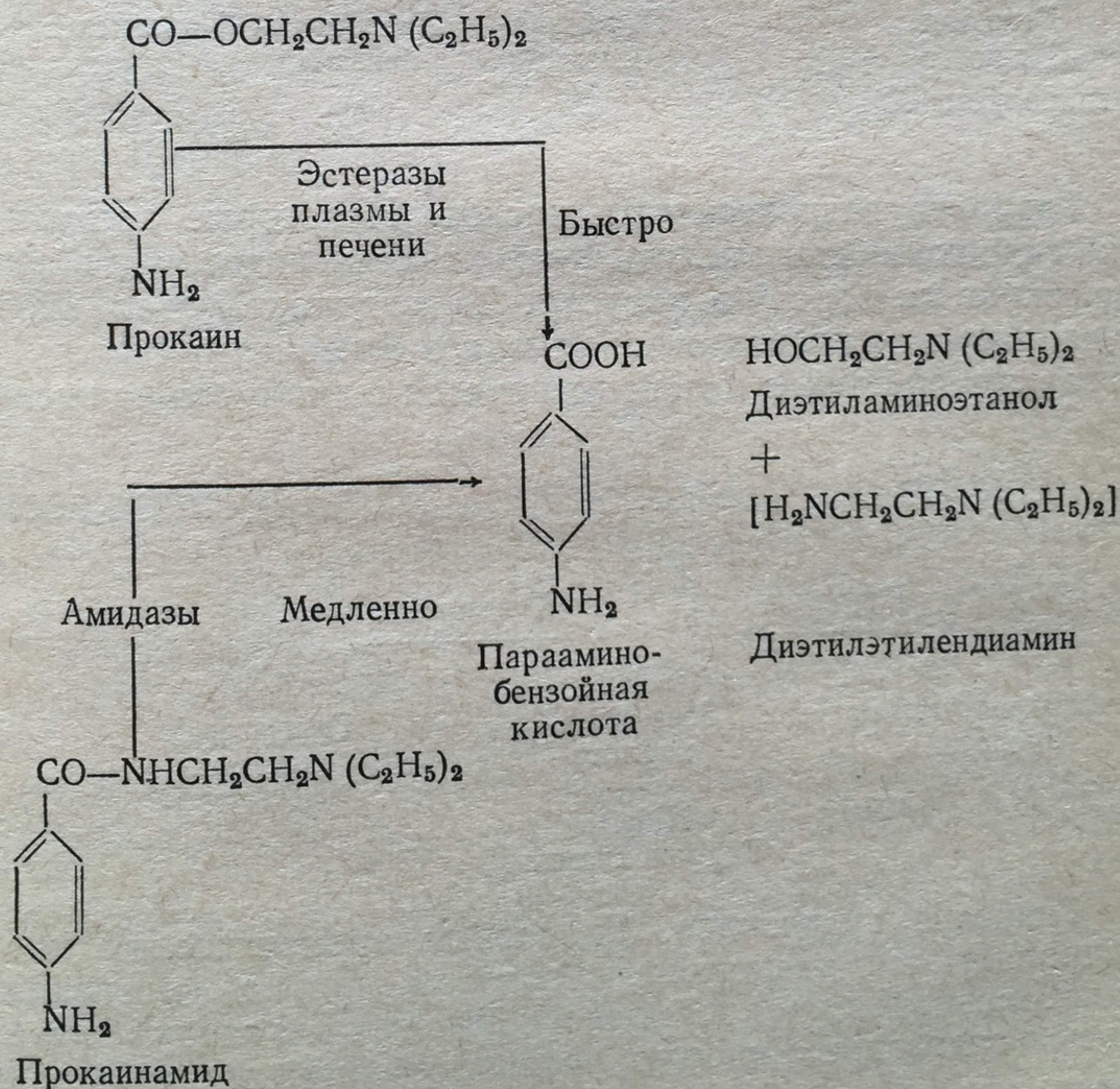


Печеночная микросомальная эстераза и эстеразы плазмы обладают различной субстратной специфичностью; так, мепе-

ридин (петидин) гидролизуется ферментом печени, а не плаз-
мы:

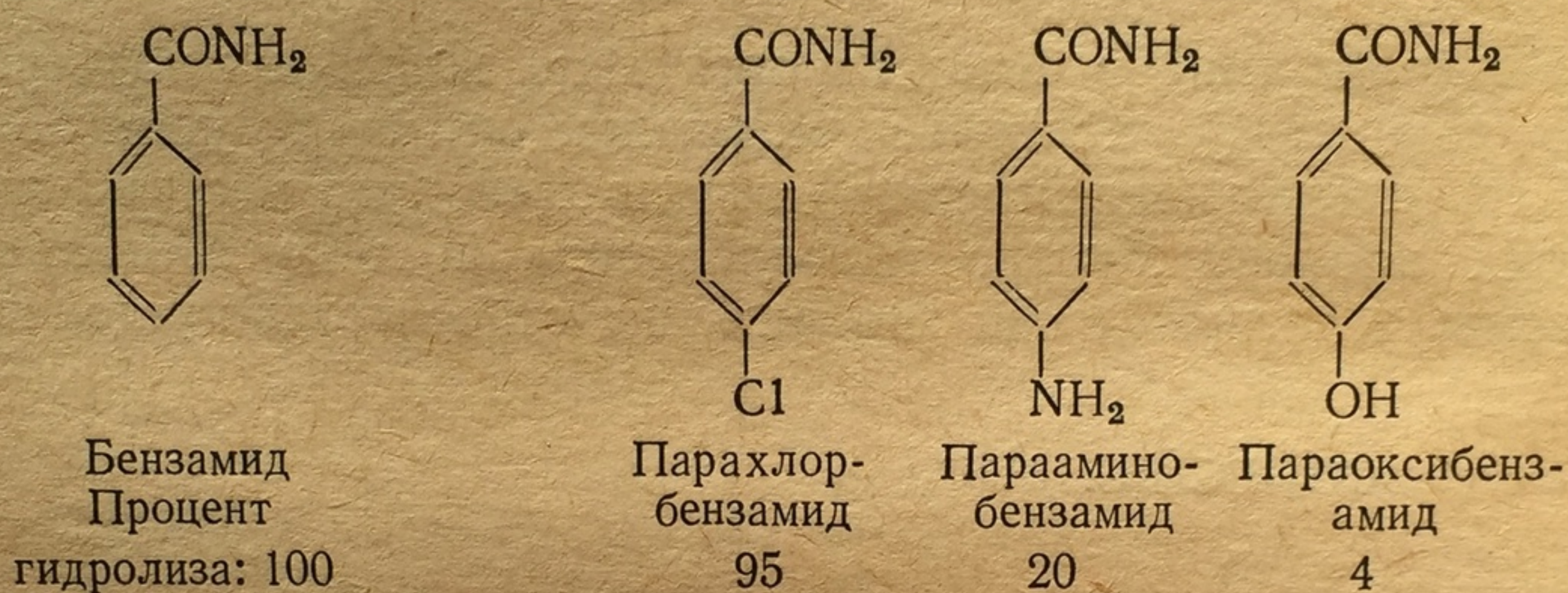


Гидролиз амидов. Амиды в организме животных подвергаются гидролизу, но только медленно; они более устойчивы, чем соответствующие сложные эфиры, например местный анестетик прокаин быстро гидролизуется *in vivo* эстеразами плазмы, в то время как прокаинамид относительно устойчив:

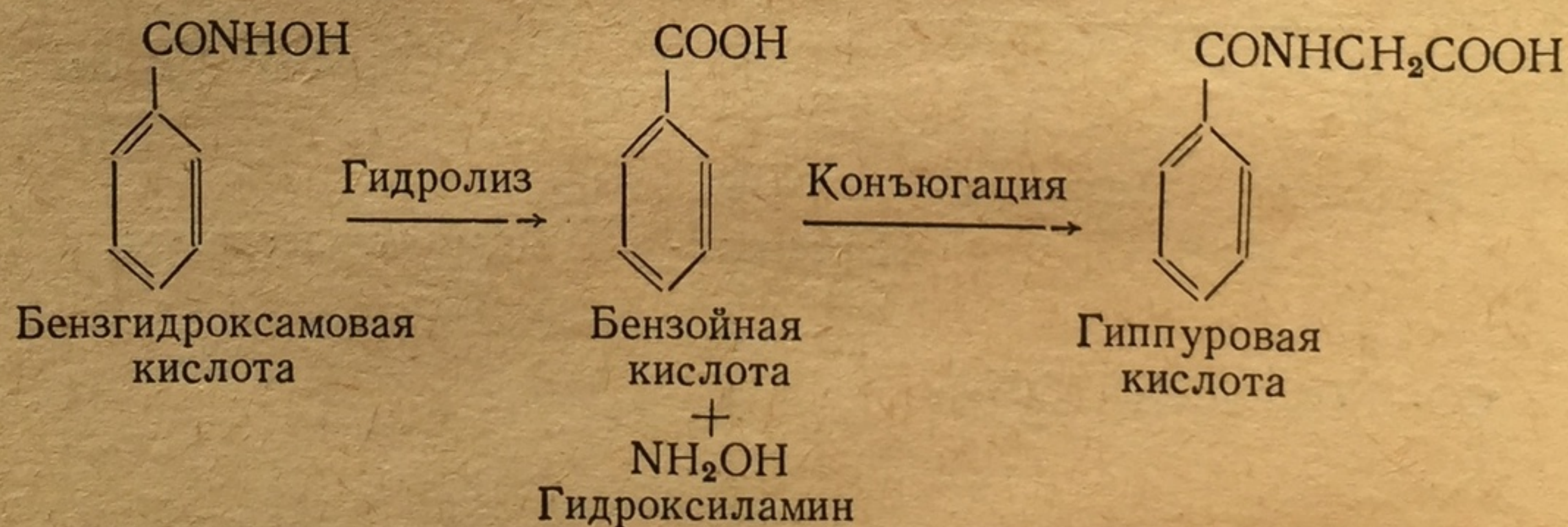


Скорость гидролиза алифатических амидов зависит от длины цепи алкильной группы и является оптимальной при C_6 или C_7 . Ацетанилид дезаминируется лишь в небольшой степени и в основном выделяется неизмененным, в то время как фенилацетамид легко гидролизуются.

Гидролиз ароматических амидов зависит от природы и положения заместителей в ароматическом кольце. Бензамид и галогензамещенные бензамиды гидролизуются полностью, но в тех случаях, когда заместитель обуславливает другие пути метаболизма (как, например, в нитро-, amino- и оксibenзамидах), гидролиз становится лишь второстепенным метаболическим путем:

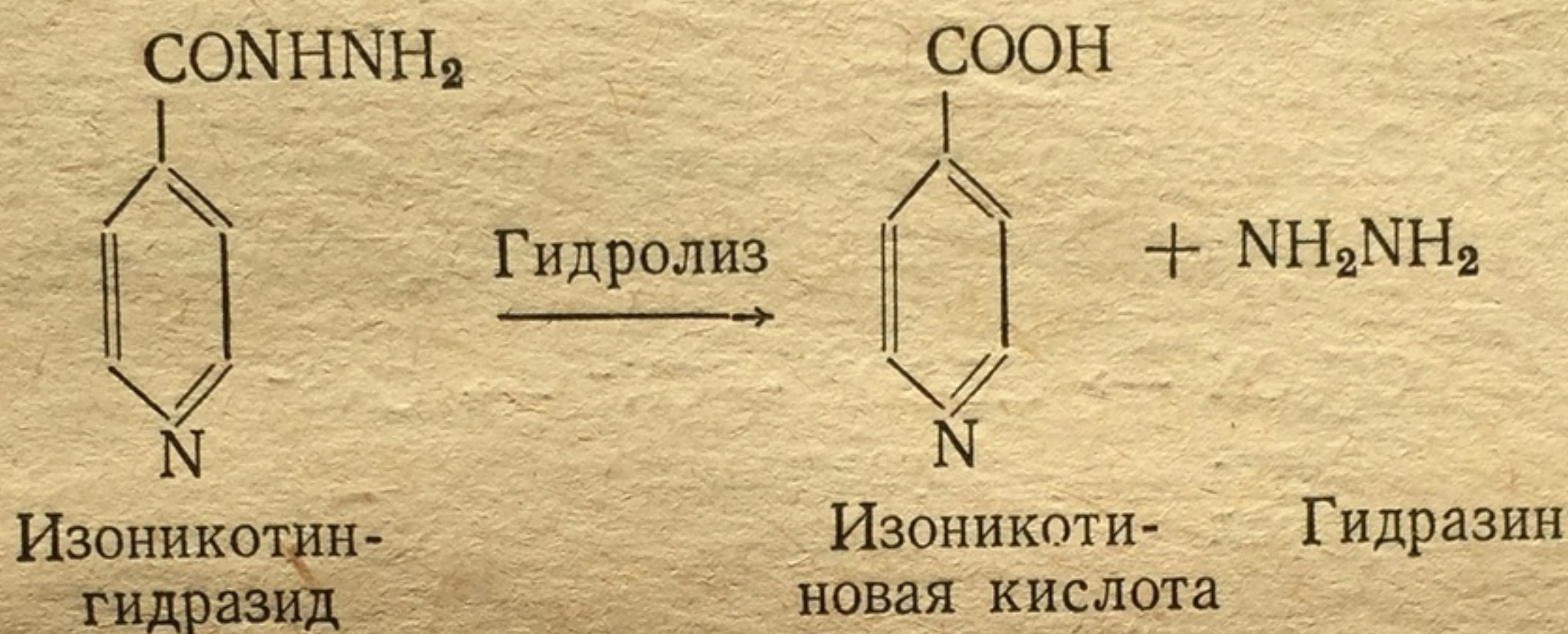
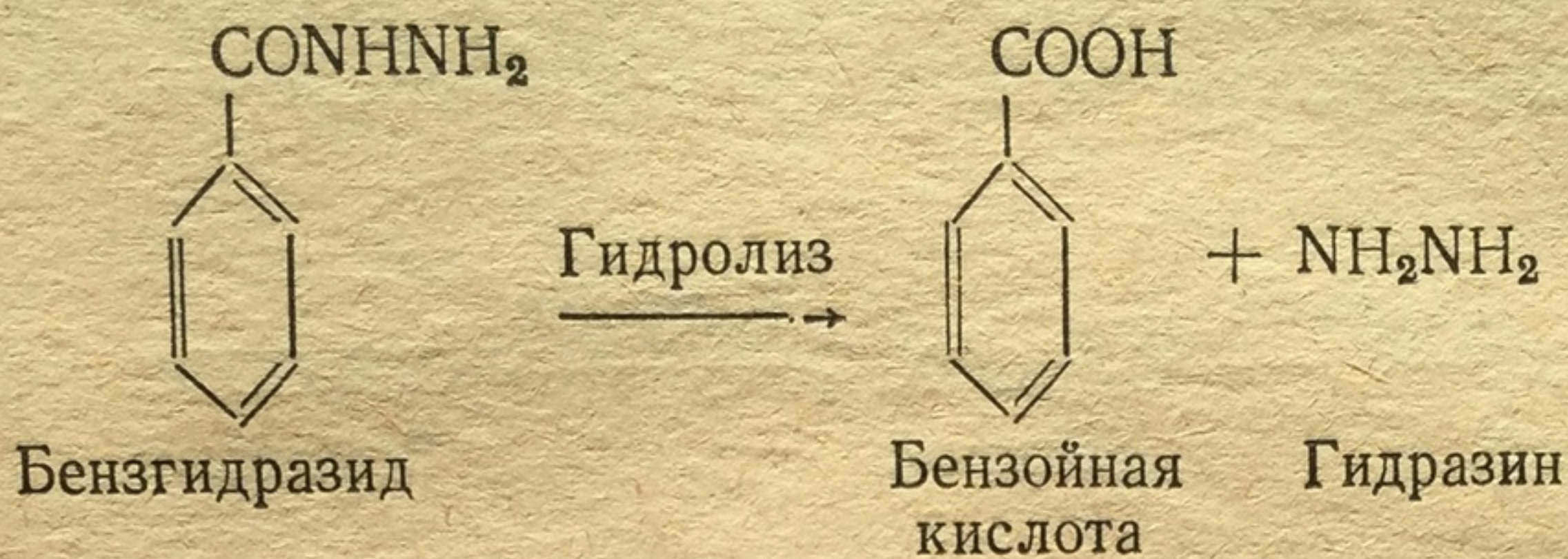


Гидролиз гидроксамовых кислот. Некоторые ароматические гидроксамовые кислоты подвергаются гидролизу в ароматическую карбоновую кислоту. Бензгидроксамовая кислота гидролизуются препаратами печени в бензойную кислоту, а в организме кроликов метаболизируется в гиппуровую кислоту:

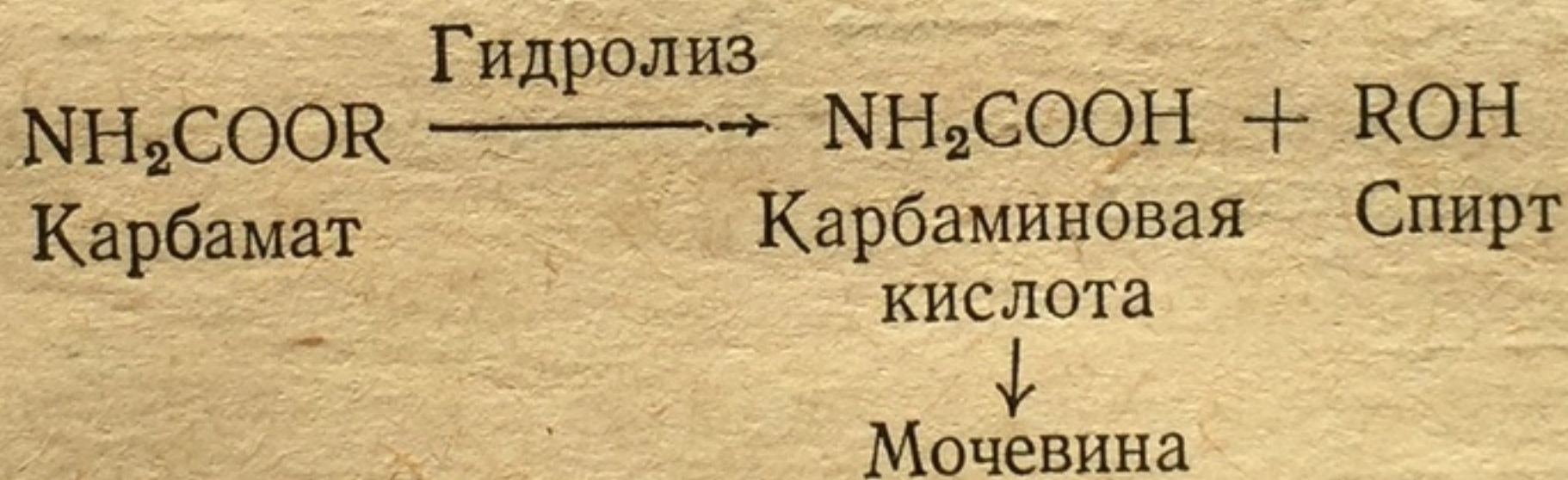


Гидролиз гидразидов. Гидразиды ароматических кислот гидролизуются аналогичным образом, причем бензгидразид метаболизируется у кроликов с образованием гиппуровой кислоты и гидразина. Гидролиз противотуберкулезного препарата

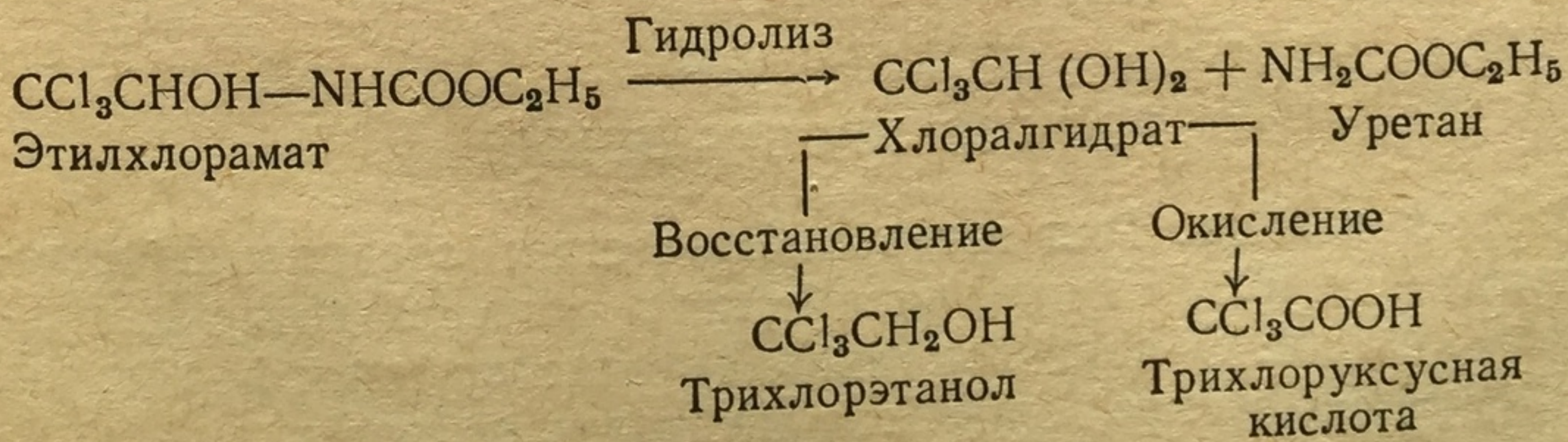
изоникотингидразида (изониазида) является основным путем его метаболизма у собак, но только второстепенным — у человека.



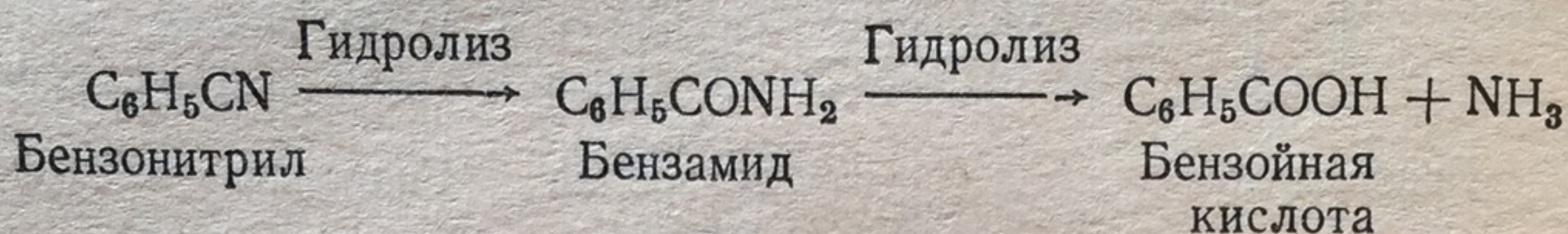
Гидролиз карбаматов. Сложноэфирная группа карбаматов тоже подвергается гидролизу *in vivo* с образованием карбаминовой кислоты и спирта:



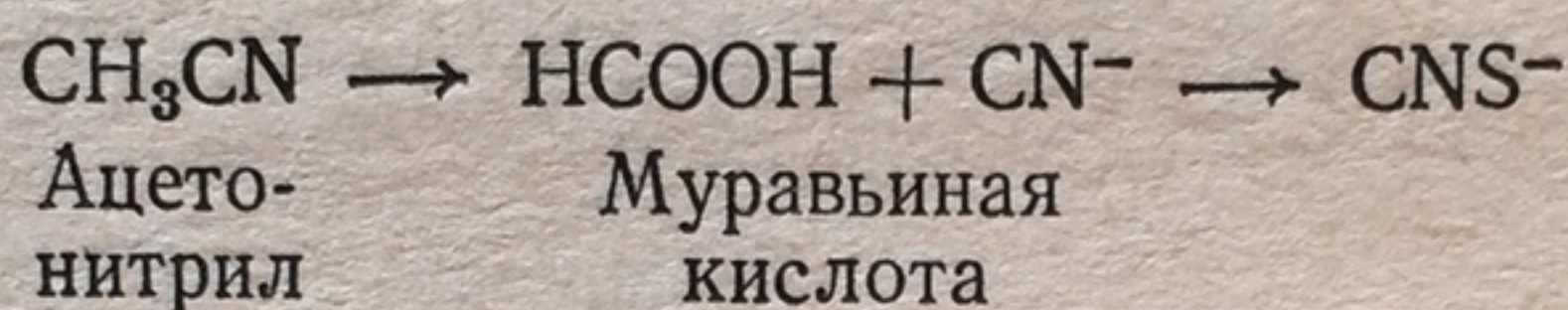
Предполагают, что метил- и этилкарбаматы и наркотик гедонал (метилпропилкарбинилкарбамат) метаболизируются этим путем. Замещенные уретаны также могут подвергаться гидролизу; этилхлорамат, уретан трихлорэтанола, метаболизируется в трихлоруксусную кислоту и трихлорэтанол:



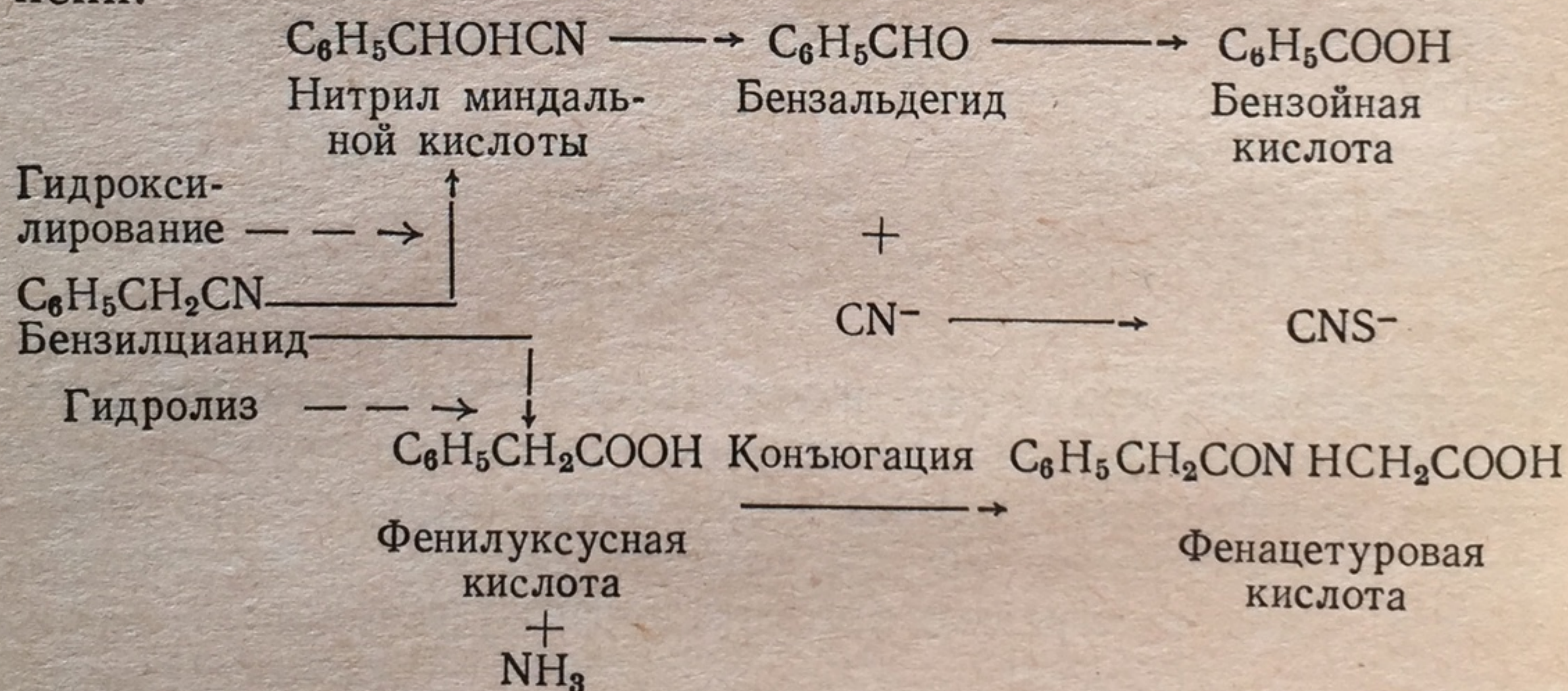
Гидролиз нитрилов. Ароматические цианиды, или нитрилы, метаболизируются посредством гидролиза цианидной группы, образуя соответствующую карбоновую кислоту. Эта реакция является лишь второстепенным путем, а основным метаболическим превращением является ароматическое гидроксилирование.



Напротив, алкилцианиды метаболизируются, образуя в основном цианид, который затем дезинтоксицируется в тиоцианат (стр. 116). Это метаболическое превращение цианида является причиной высокой токсичности алкилцианидов.



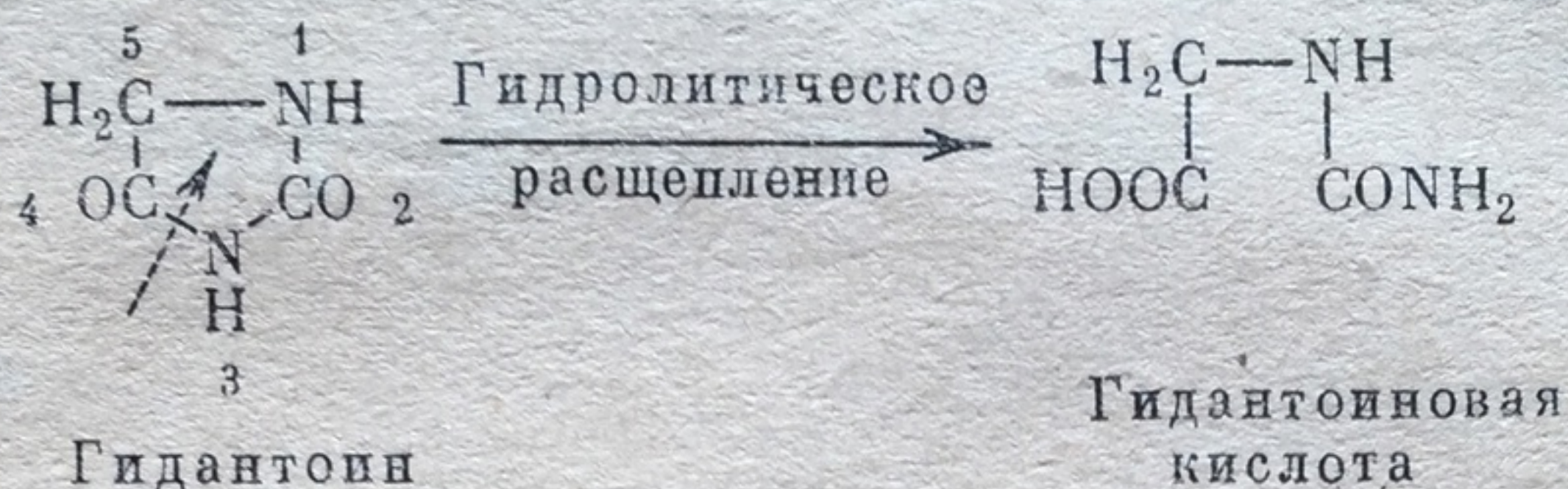
Бензилцианид тоже метаболизируется в бензойную кислоту и тиоцианат, вероятно, через гидроксилирование в нитрил миндальной кислоты. Гидролиз цианидной группы с образованием фенилуксусной кислоты также происходит, но в меньшей степени.



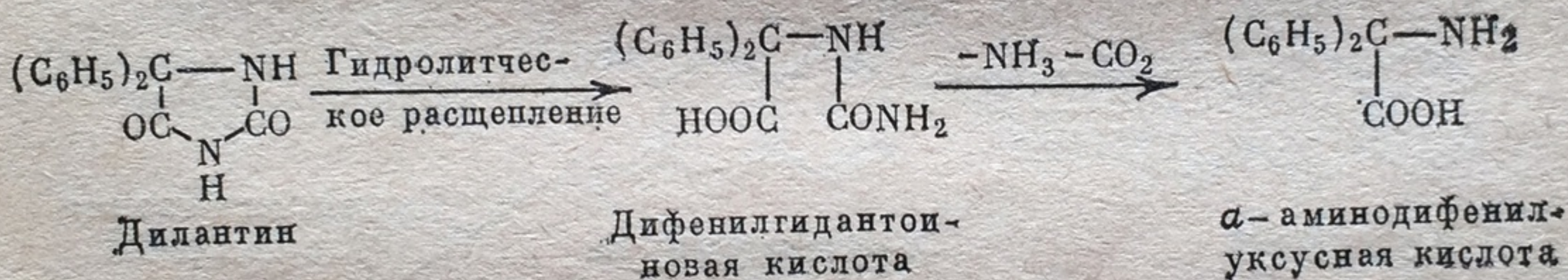
ПРОЧИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Разрыв кольца. Ряд гетероциклических соединений метаболизируется путем гидролитического разрыва гетероциклического кольца. Однако локализация участвующих ферментов и механизмов раскрытия кольца почти неизвестна.

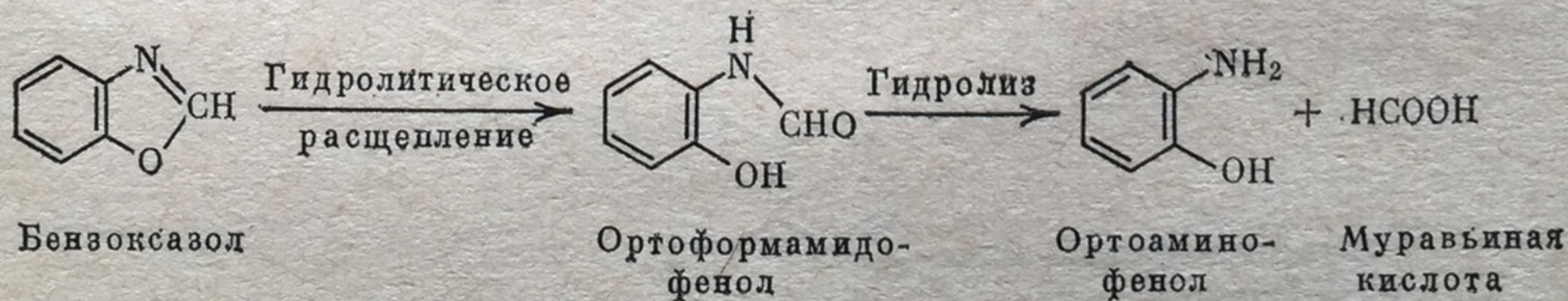
Гидантоины. Одной из простейших молекул, подвергающихся метаболическому разрыву кольца, является молекула гидантоина, который у собак метаболизируется главным образом в гидантоиновую кислоту.



Противоэпилептический препарат дилантин (5,5-дифенилгидантоин) и другие гидантоиновые медикаменты, такие, как мезантоин (5-этил-3-метил-5-фенилгидантоин) и нирванол (5-этил-5-фенилгидантоин), также метаболизируются посредством раскрытия гидантоинового кольца.

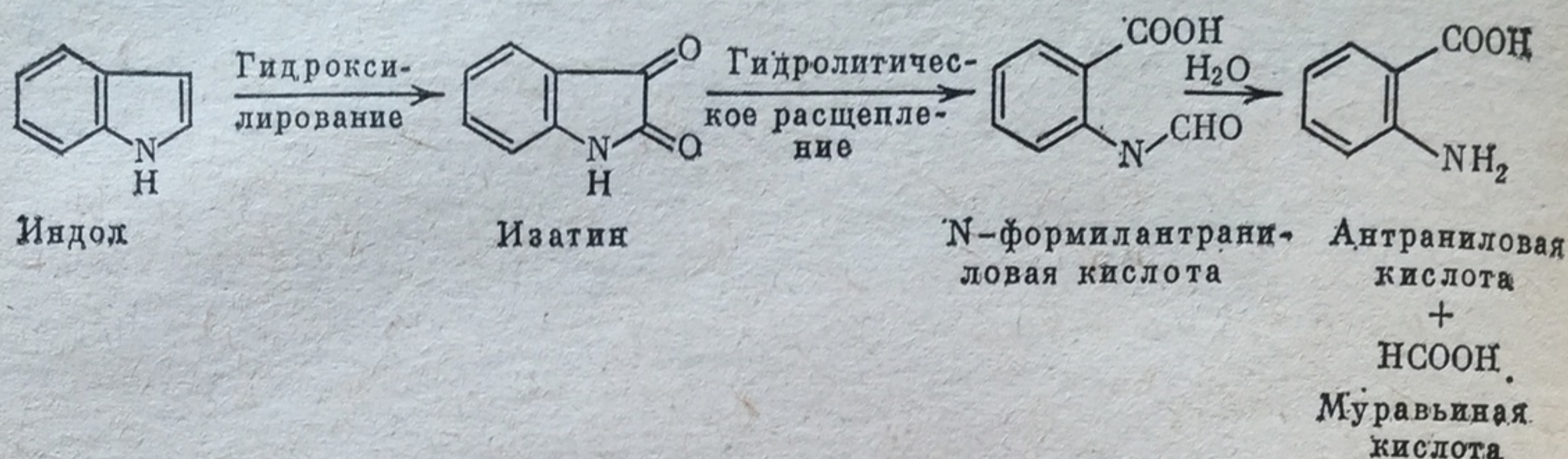


Бензоксазолы. Бензоксазол и 2-метилбензоксазол метаболизируются в организме кроликов путем разрыва оксазольного кольца с образованием ортоформамидофенольных производных и затем ортоаминофенольных производных.

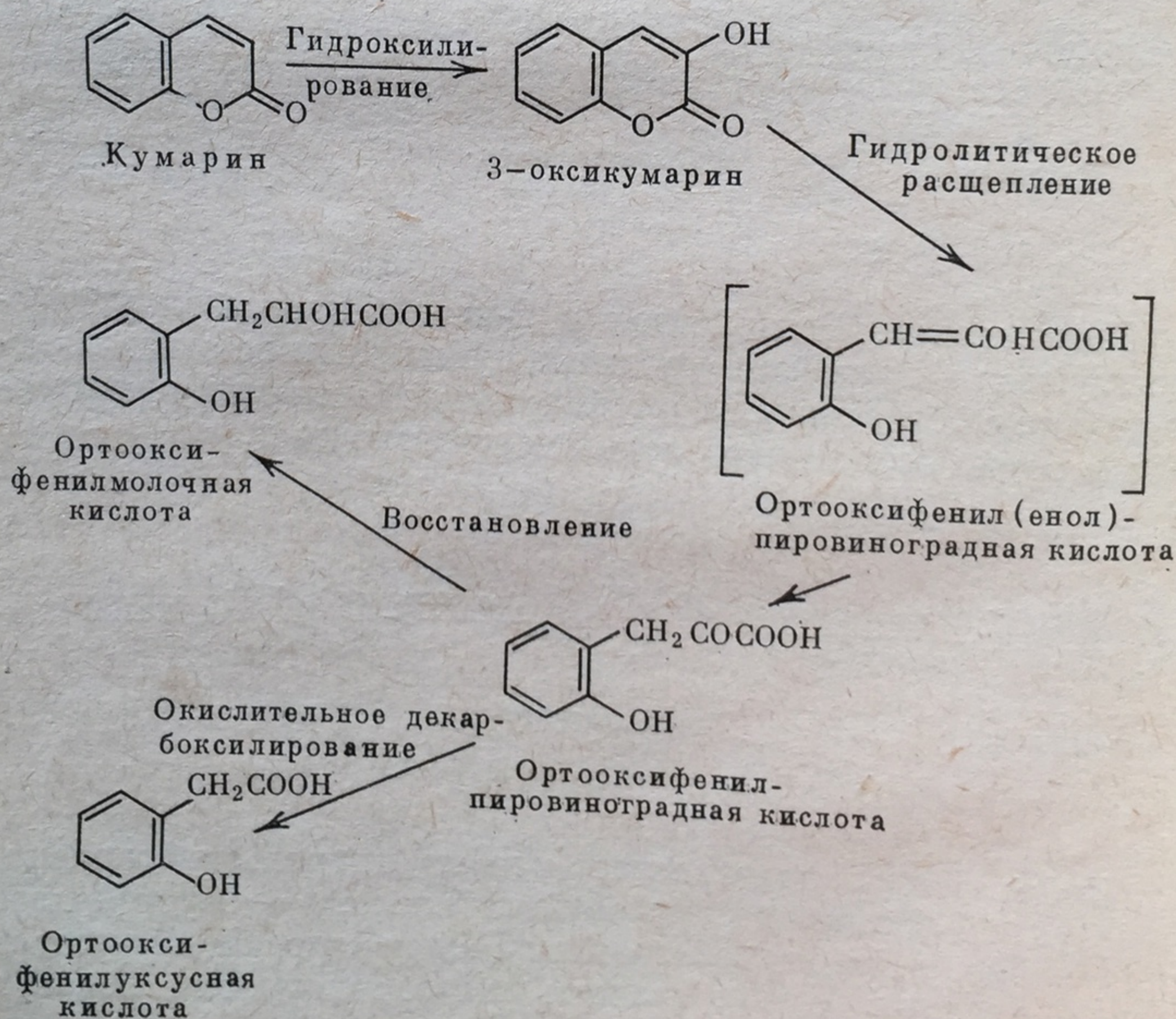


Индол. Индол претерпевает разрыв пиррольного кольца, образуя N-формилантраниловую кислоту — неустойчивое соединение, которое разлагается на антраниловую и муравьиную кислоты. Индол сначала гидроксилируется, образуя

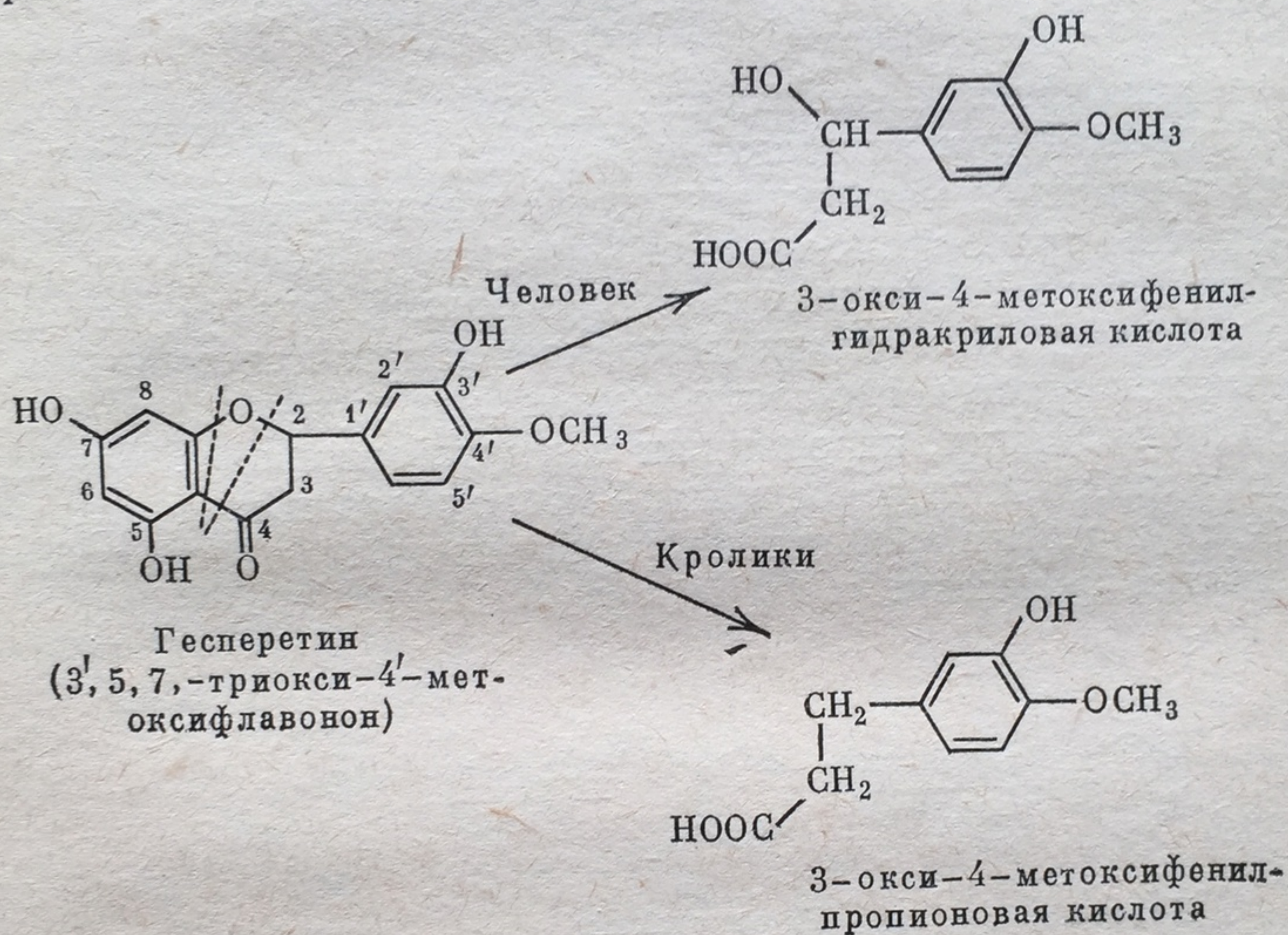
индоксил и затем изатин, и, вероятно, именно у последнего происходит гидролитическое открытие кольца⁽²⁰⁶⁾.



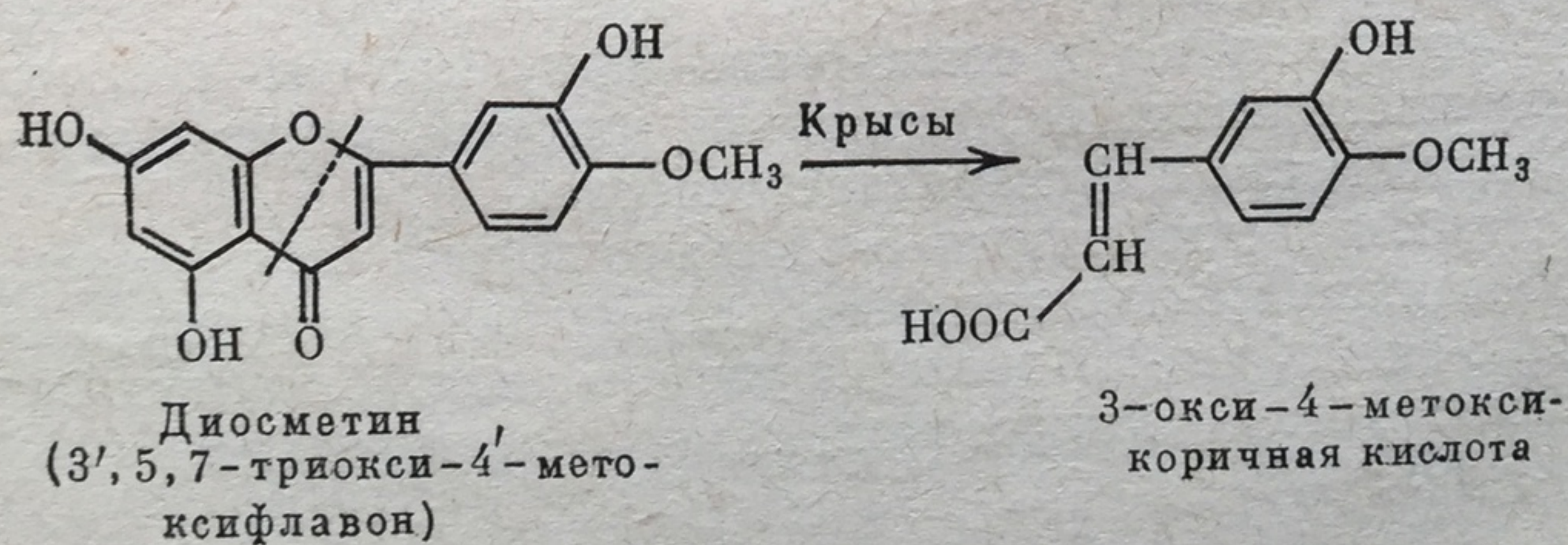
Кумарин. Аналогичным образом происходит раскрытие гетероциклического кольца при метаболизме кумарина. Бензозидное кольцо, как и при метаболизме бензоксазола и индола, устойчиво. Кумарин в основном метаболизируется посредством гидроксилирования, но как у крыс, так и у кроликов в заметных количествах появляются продукты разрыва кольца, а именно ортооксифенилуксусная и ортооксифенилмолочная кислоты. Промежуточным продуктом, у которого происходит раскрытие кольца, вероятно, является 3-оксикумарин.

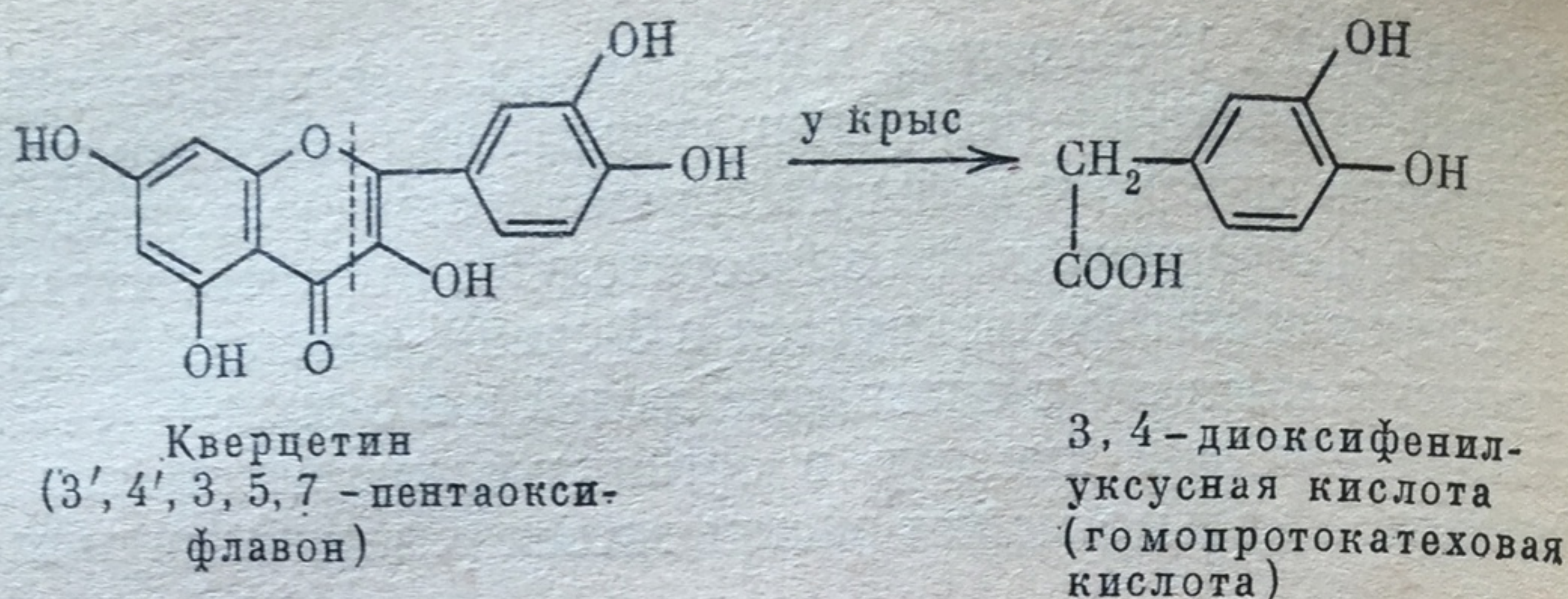


Флавоноиды. У флавонов и флавононов в организме животного тоже происходит раскрытие кольца, причем место разрыва гетероциклического кольца меняется в зависимости от вида животного и от присутствия заместителей в пираноновом кольце. Гесперетин метаболизируется в 3-окси-4-метоксифенилгидракриловую кислоту в организме людей и в 3-окси-4-метоксифенилпропионовую кислоту в организме кроликов, так что пираноновое кольцо может раскрываться различными путями.

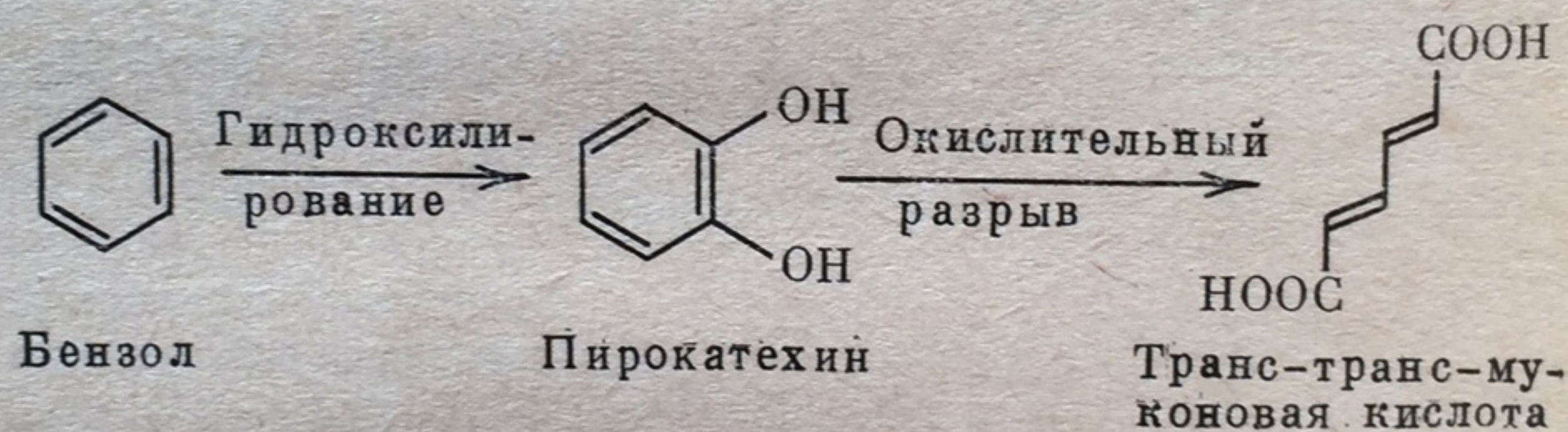


Флавоон, диосметин, метаболизируется у крыс в 3-окси-4-метоксикоричную кислоту путем разрыва пиранонового кольца по 1-й, 2-й и 4-й, 5-й связям. В противоположность этому кверцетин, у которого имеется 3-гидроксильная группа, метаболизируется путем разрыва кольца по 1-й, 2-й и 3-й, 4-й связям и образует гомопротокатеховую кислоту:



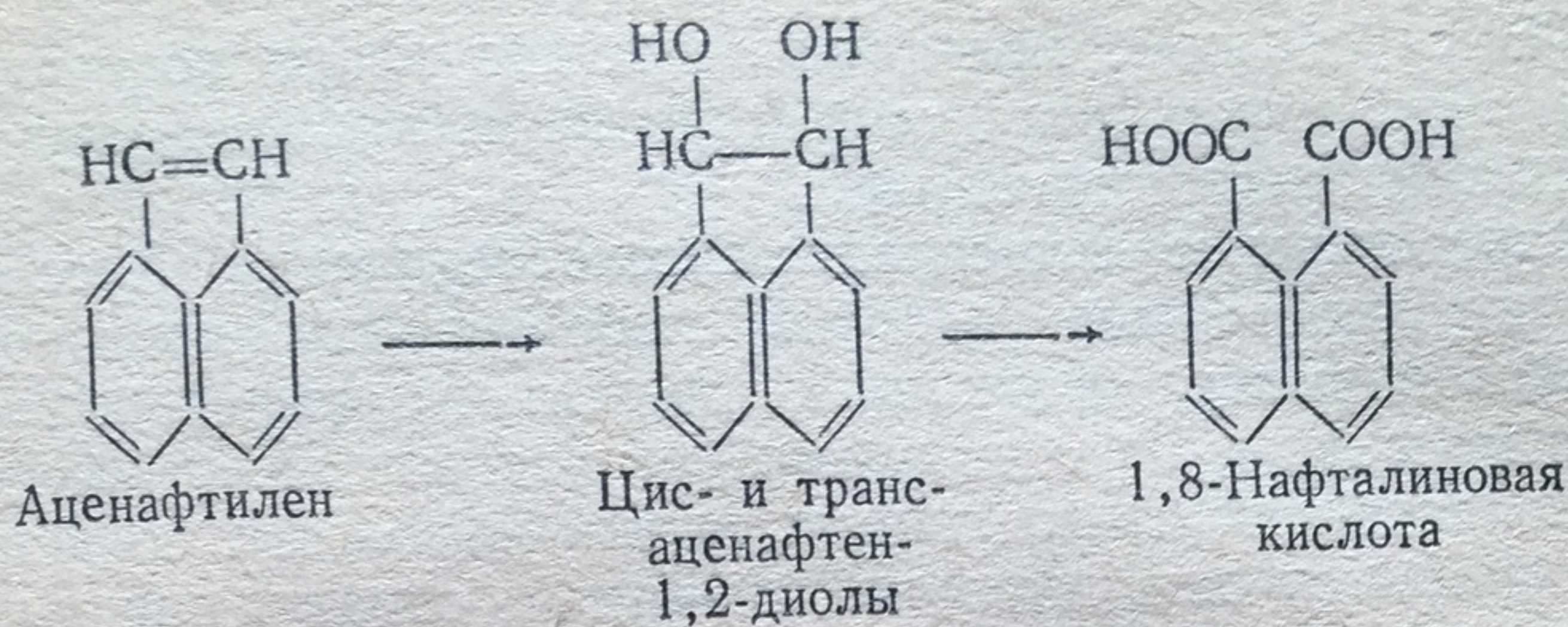


Ароматические соединения. Другой тип разрыва кольца наблюдается при метаболизме бензола, который у людей, собак и кроликов метаболизируется с образованием небольших количеств транс-транс-муконовой кислоты. На основании метаболических исследований с использованием бензола, меченного дейтерием, был сделан вывод, что ароматическим предшественником муконовой кислоты должен быть двузамещенный бензол, по-видимому, пирокатехин или ортобензохинон. Для того чтобы любое из этих соединений могло образовать муконовую кислоту, разрыв ароматического кольца должен быть окислительным процессом.

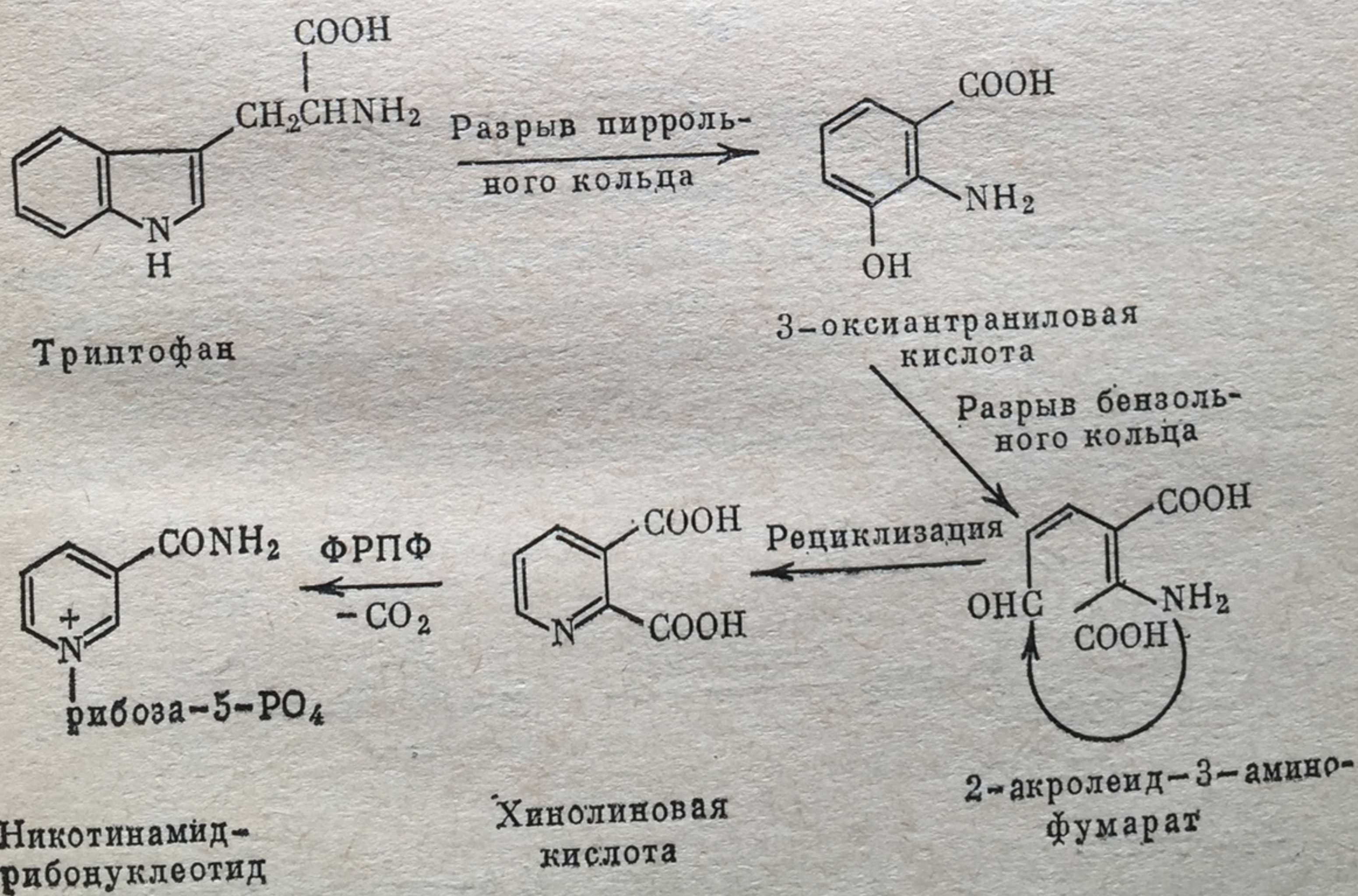


Структура образующегося у млекопитающего метаболита, транс-транс-муконовой кислоты, долгое время оставалась загадкой, так как при химическом окислении пирокатехина перуксусной кислотой или при метаболизме у *Pseudomonas* и др. образуется именно цис-цис-изомер. Возможно, что и у млекопитающих сначала образуется цис-цис-изомер, который затем превращается в транс-транс-форму цис-цис-изомеразой печени млекопитающих, ферментом, который превращает малеилацетоацетат в фумарилацетоацетат.

Метаболический разрыв 5-членного кольца аценафтилена с образованием 1,8-нафталиновой кислоты протекает через цис-и транс-аценафтен-1,2-диолы, а разрыв диолов, как показано, осуществляется микросомальными препаратами печени крыс^(170a).



Аналогичный тип окислительного разрыва бензольного кольца осуществляется при метаболизме 3-оксиантраниловой кислоты, метаболита триптофана и, возможно, также антраниловой кислоты. Продукт разрыва кольца — 2-акролеил-3-аминонофумарат — сразу претерпевает рециклизацию, образуя пиридиновые производные, например хинолиновую и никотиновую кислоты, так что триптофан в организме человека и других животных является источником никотинамидных кофакторов^(152,244). Оба фермента, осуществляющие этот разрыв кольца и рециклизацию, найдены в растворимой фракции гомогенатов печени крыс.

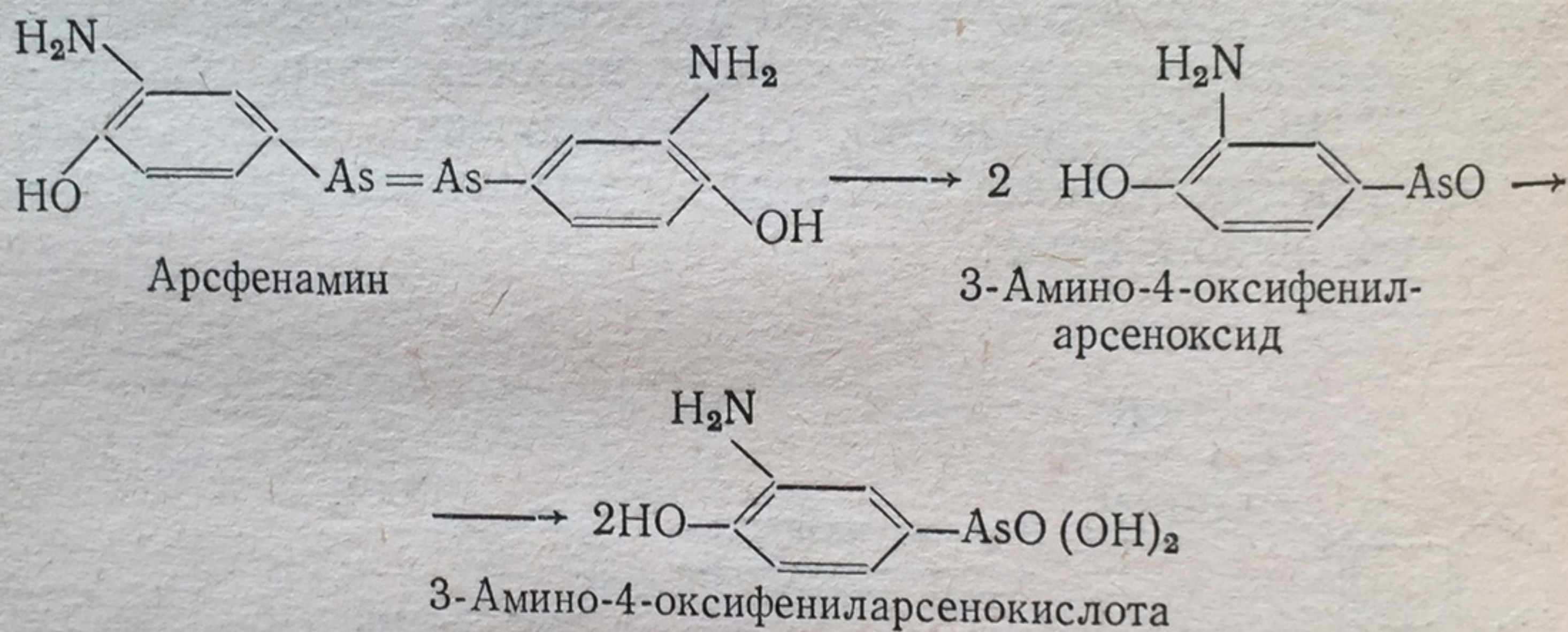


(ФРПФ = 5-фосфорибозил-1-пирофосфат)

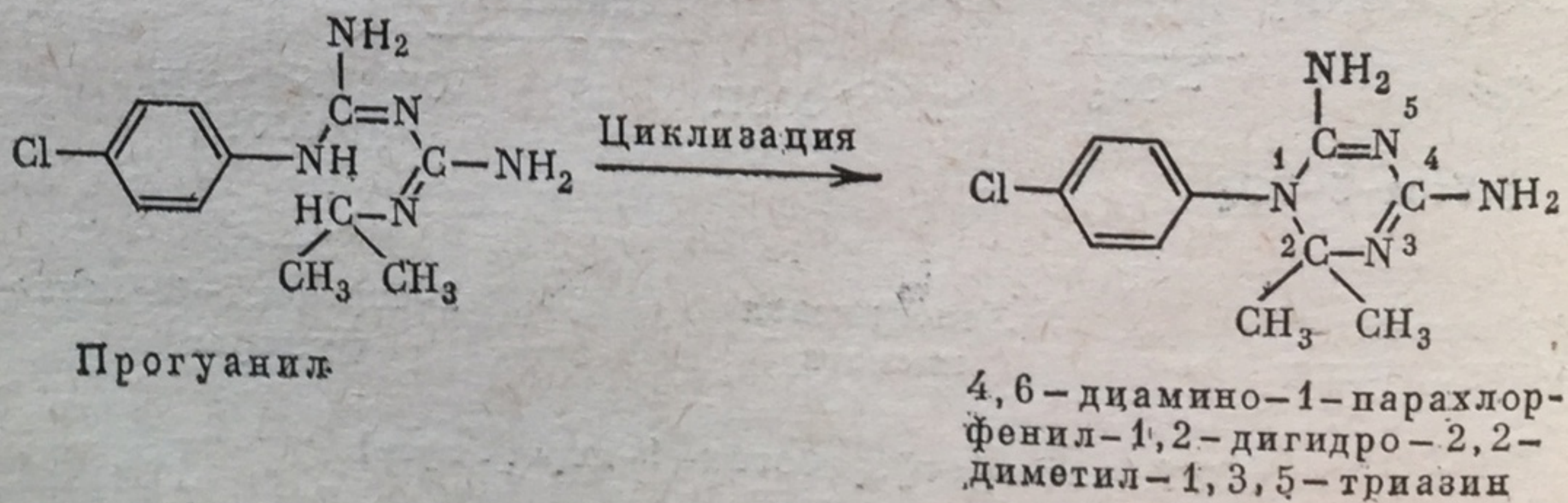
Таким образом, кольцевые системы могут подвергаться разрыву только с последующей рециклизацией, образуя другое циклическое соединение.

Окислительное расщепление арсеносоединений. Арсенобензольные производные подобно азобензольным производным метаболизируются в организме животного посредством разрыва молекулы, но в то время как азобензольная молекула расщепляется восстановлением, арсенобензольные соединения расщепляются окислительной реакцией, образуя вначале соответствующие арсеноксиды, а затем арсенокислоты.

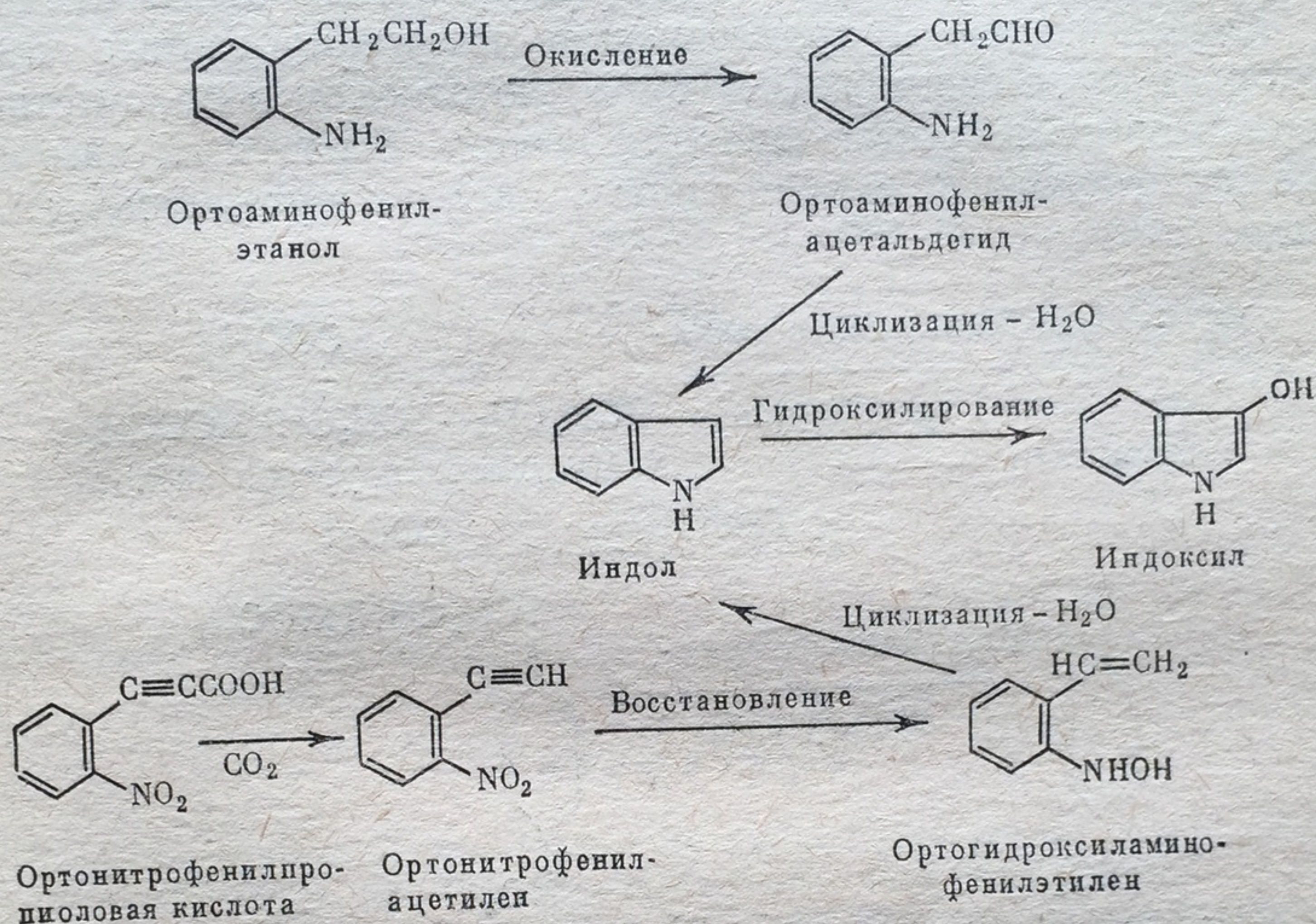
Противосифилитический препарат арсфенамин (1,1'-диокси-2-2'-диамино-4,4'-арсенобензол, или сальварсан) является характерным для этой группы соединений и претерпевает типичный разрыв молекулы с образованием 3-амино-4-оксифениларсеноксида (мафарсена) и 3-амино-4-оксифениларсенокислоты:



Образование кольца (циклизация). Противомаларийный препарат прогуанил (N'-парахлорфенил-N⁵-изопропилдигуанид, или палудрин) метаболизируется у человека и кроликов путем окислительной циклизации с образованием 1:3:5-триазинового производного, являющегося активным противомаларийным агентом:



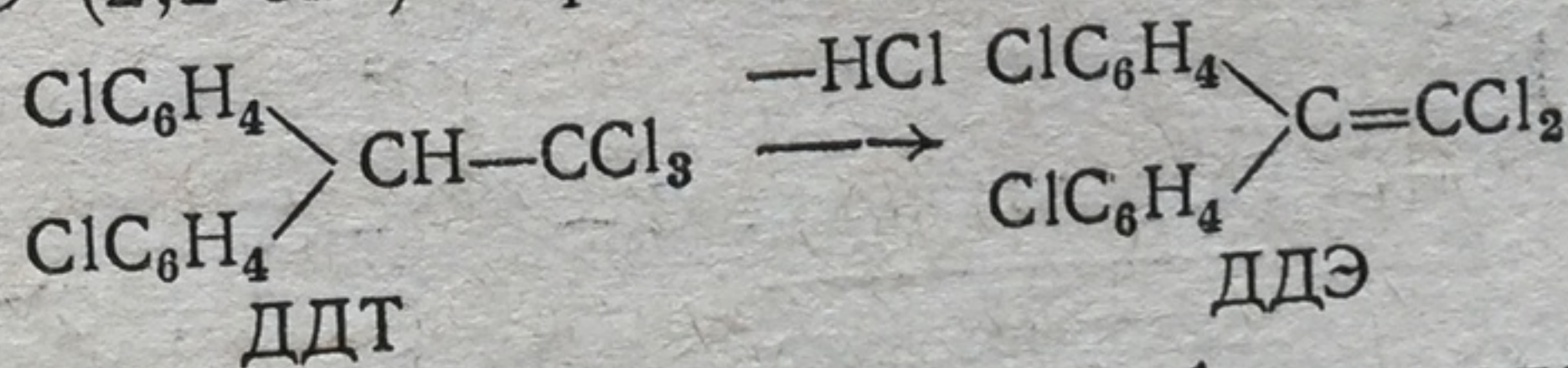
Ортоаминофенилэтанол и различные ортонитрофениловые производные, такие, как ортонитрофенилацетилен, ортонитрофенилпропиоловая кислота и ортонитрофенилэтанол, аналогичным образом превращаются в организме животных в инди-кан. Циклизация в индол является реакцией дегидратации, которая, возможно, протекает по следующему механизму:



Ортокумариновая кислота (ортоокситранскоричная кислота) и ортогидрокумариновая кислота (ортооксифенилпропионовая кислота) аналогично циклизуются у животных с образованием кумариновых производных.

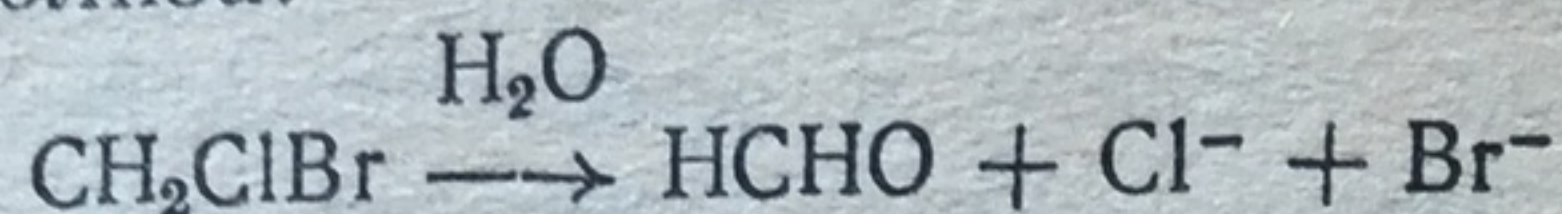
Дегалогенирование. Галогены удаляются из органических соединений по крайней мере тремя метаболическими путями, а именно дегидрохлорированием, гидролитическим дегалогенированием и восстановительным дегалогенированием.

Дегидрохлорирование. Удаляются элементы HCl. Таким образом, например, инсектицид ДДТ медленно метаболизируется в ДДЭ (2,2-бис) парахлорфенил(-1,1-дихлорэтан):



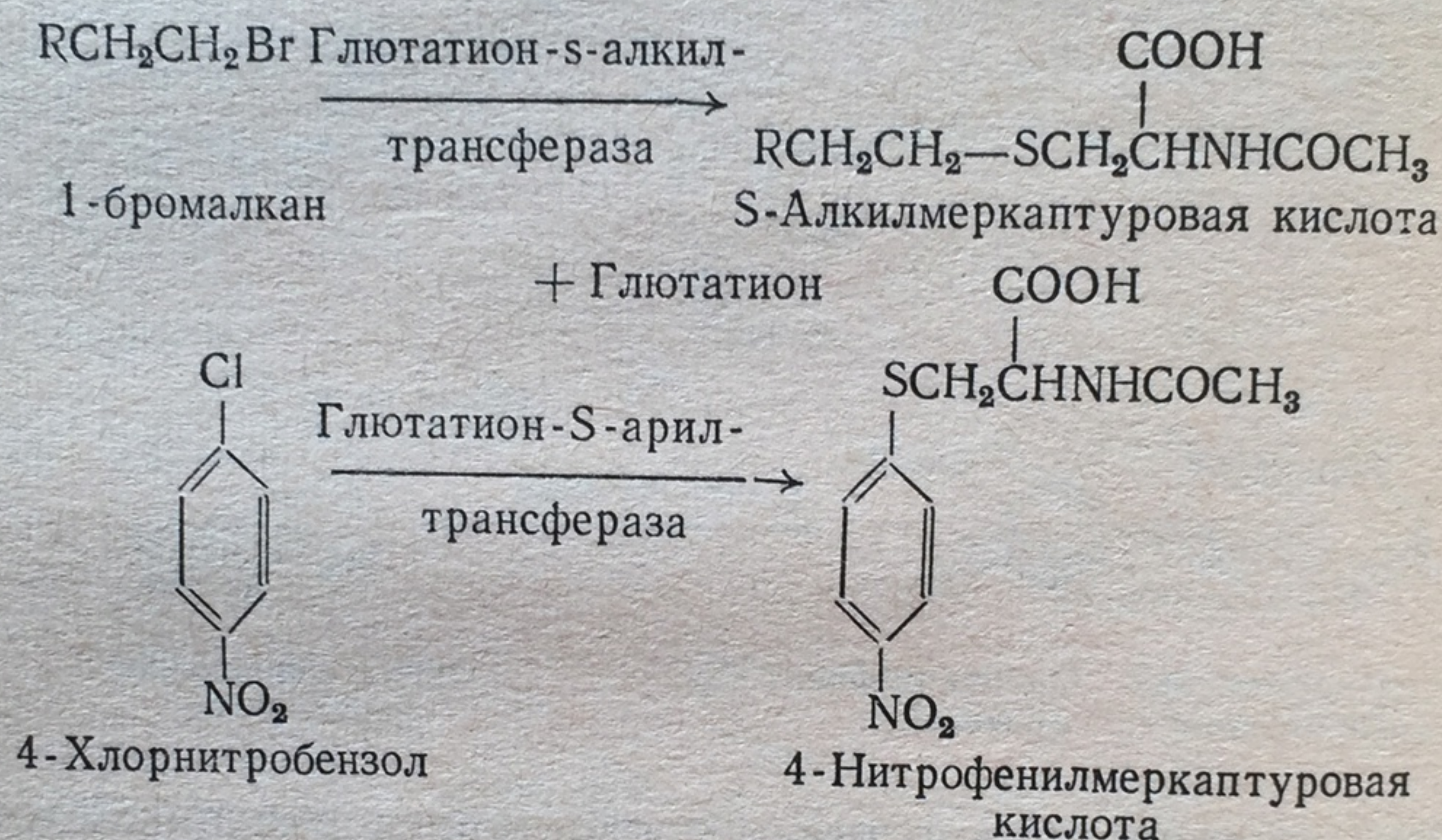
Гидролитическое дегалогенирование. Алкилгалогениды, такие, как бромхлорметан, метилендихлорид и метилендибромид, подвергаются дегалогенированию в почках и печени крыс с

образованием свободных галогенид-ионов и соответствующих продуктов гидролиза:



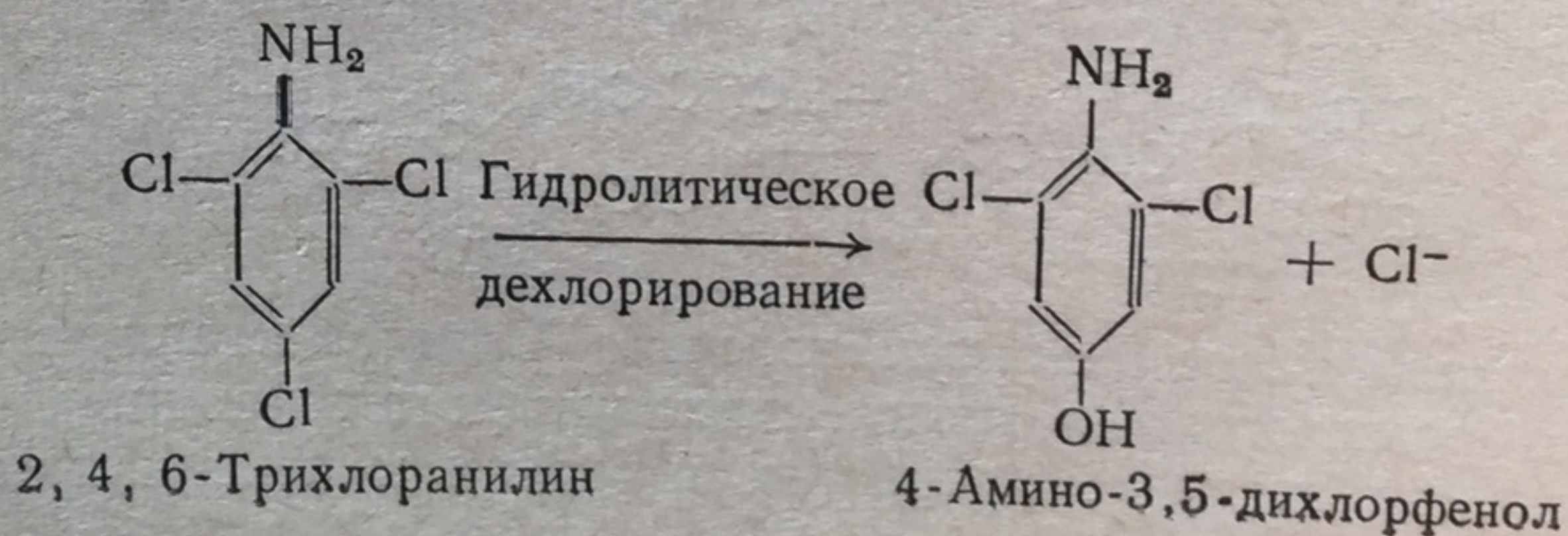
Для максимальной активности этой системы необходимы ионы глутатиона и цианида, хотя может также происходить и неферментативная реакция с сульфгидрильными соединениями.

Алифатические и ароматические галогенированные углеводороды тоже взаимодействуют с глутатионом в присутствии ферментов растворимой фракции печени, образуя глутаминовые производные и меркаптуровые кислоты путем замещения атома галогена (150, 131):

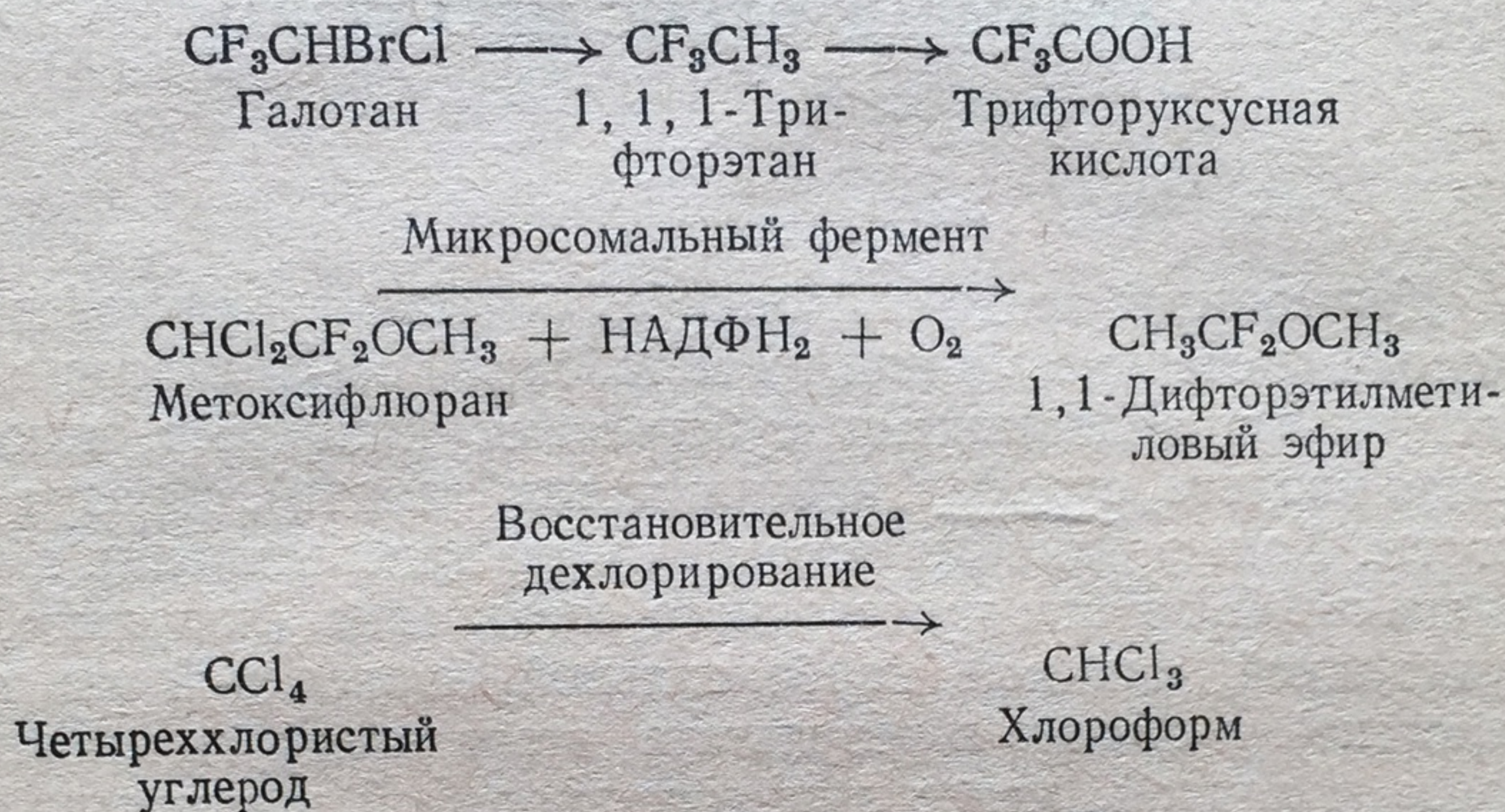


Вероятно, ацил-глутатионовые или цистеиновые производные теряют тиаминокислотную часть молекулы, образуя алифатические гидроксильные соединения подобно образованию фенолов из премеркаптуровых кислот (стр. 53).

Некоторые ароматические соединения с лабильными атомами галогена тоже образуют фенолы путем гидролитического замещения галогена, например 2,4,6-трихлоранилин метаболизируется в 4-амино-3,5-дихлорфенол.



Восстановительное дегалогенирование. Летучие анестезирующие вещества галотан и метоксифлюран подвергаются восстановительному дегалогенированию микросомальным ферментом печени крыс; для этого необходимо присутствие НАДФН₂ и О₂, а не глутатиона (330). Четыреххлористый углерод аналогично метаболизируется в хлороформ. Связь фтор—углерод метаболически устойчива.



Л и т е р а т у р а

- Blaschko H.* Biological inactivation by amine oxidases and time courses of drug action. *Ist. Int. Pharmac. Meet.*, 1961, 6, 289—293.
- Gillette J. R.* Metabolism of drugs and other foreign compounds by enzymatic mechanisms. *Fortschr. Arzneimitt. Forsch.*, 1963, 6, 13—73.
- Kalow W.* Esterase action. *Ist. Int. Pharmac. Meet.*, 1961, 6, 137—146.
- Williams R. T.* Metabolism of phenolics in animals. *Biochemistry of Phenolic Compounds*, ed. Harborne, J. B., Academic Press. London, 1963, pp. 205—248.

Глава 5

КОНЬЮГАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Конъюгация представляет собой биосинтез, при котором чужеродные соединения или их метаболиты соединяются с легко доступными эндогенными субстратами (например, глюкуроновая кислота, сульфат, ацетил, метил, глицин), образуя конъюгаты. Конъюгация происходит путем присоединения к функциональной группе чужеродного соединения (например, гидроксильной, аминной, карбоксильной, эпоксидной или атому галогена), и обычно в результате этого молекула становится более полярной, менее липидорастворимой и поэтому более легко выделяемой из организма животного.

Во многих конъюгациях эндогенные субстраты переносятся от коферментов, которые участвуют в межуточном метаболизме, однако ферменты, катализирующие этот перенос, обычно специфичны для образования конъюгатов чужеродных соединений. Существуют следующие коферменты и соответствующие конъюгации.

Уридиндифосфатные коферменты. Уридиндифосфатглюкоза (УДФГ) — образование β -глюкозида. Уридиндифосфатглюкуроновая кислота (УДФГК) — образование β -глюкуронида.

Аденозинкоферменты. 3'-Фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС) — образование сложных эфиров серной кислоты (эфирсульфаты). S-аденозилметионин — O-, N- и S-метилирование.

Коэнзим А. Ацетилкоэнзим А-ацетилирование, а также другие ацилкоэнзим А-пептидные конъюгации, в которых коэнзим А-производные чужеродных карбоновых кислот конъюгируются с глицином, глутамином и другими аминокислотами.

Глютатион. Конъюгация с глютатионом с образованием глютатионовых конъюгатов и меркаптуровых кислот.

Неизвестные коферменты. Конъюгация с серой при превращении цианида в тиоцианат.

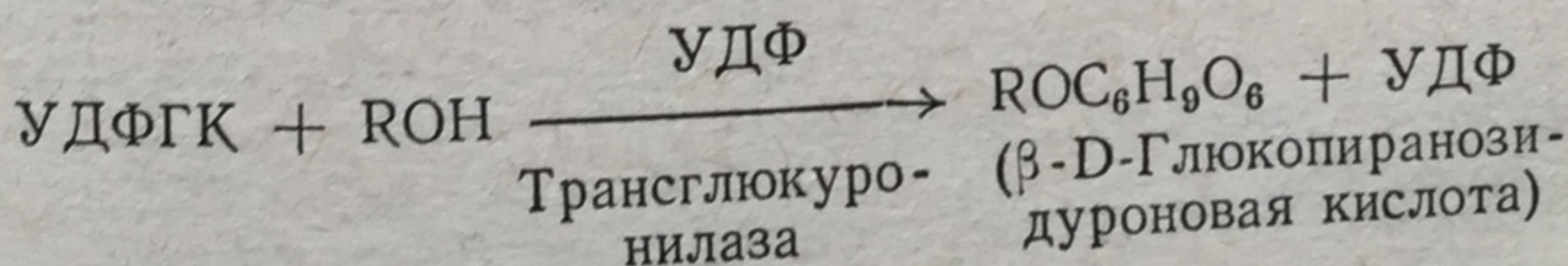
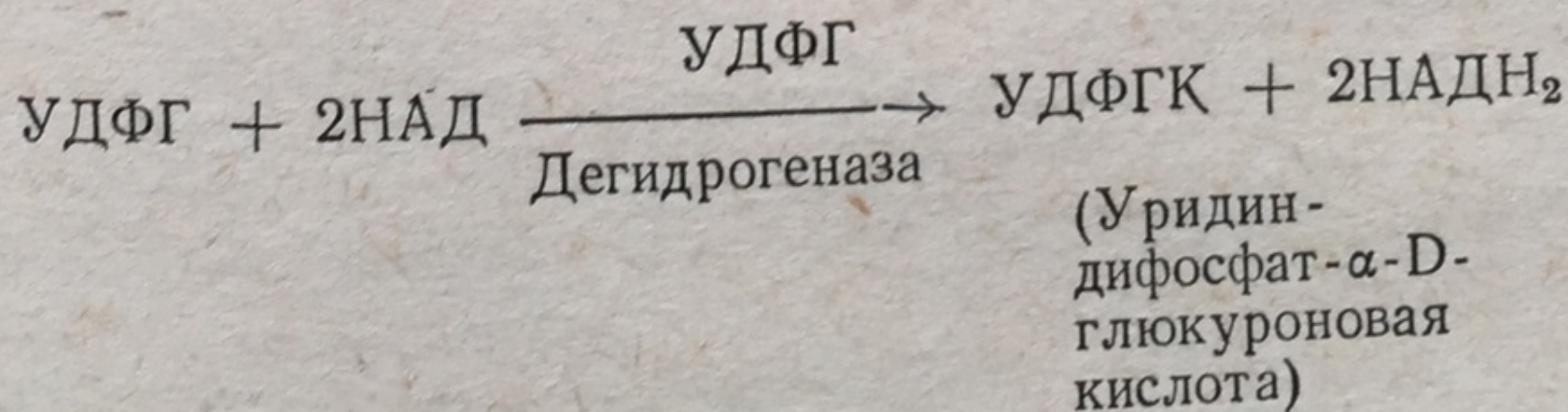
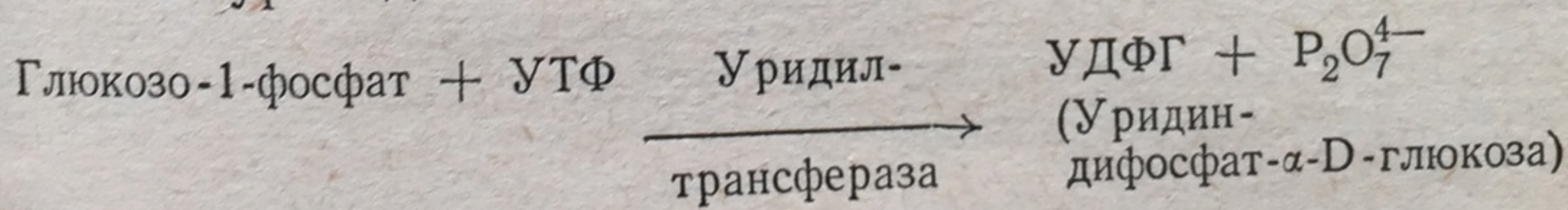
Кроме того, образуются конъюгаты эндогенных соединений, играющие важную роль в дезинтоксикации и транспорте желчных пигментов (глюкурониды) и желчных солей (глициновый и тауриновый конъюгаты) и в синтезе, дезактивации и транспорте гормонов (N-метилирование норадреналина, O-метилирование катехоламинов, образование тироксинглюкуронида, стероидных глюкуронидов и сульфатов).

УРИДИНДИФОСФАТ-КОФЕРМЕНТЫ

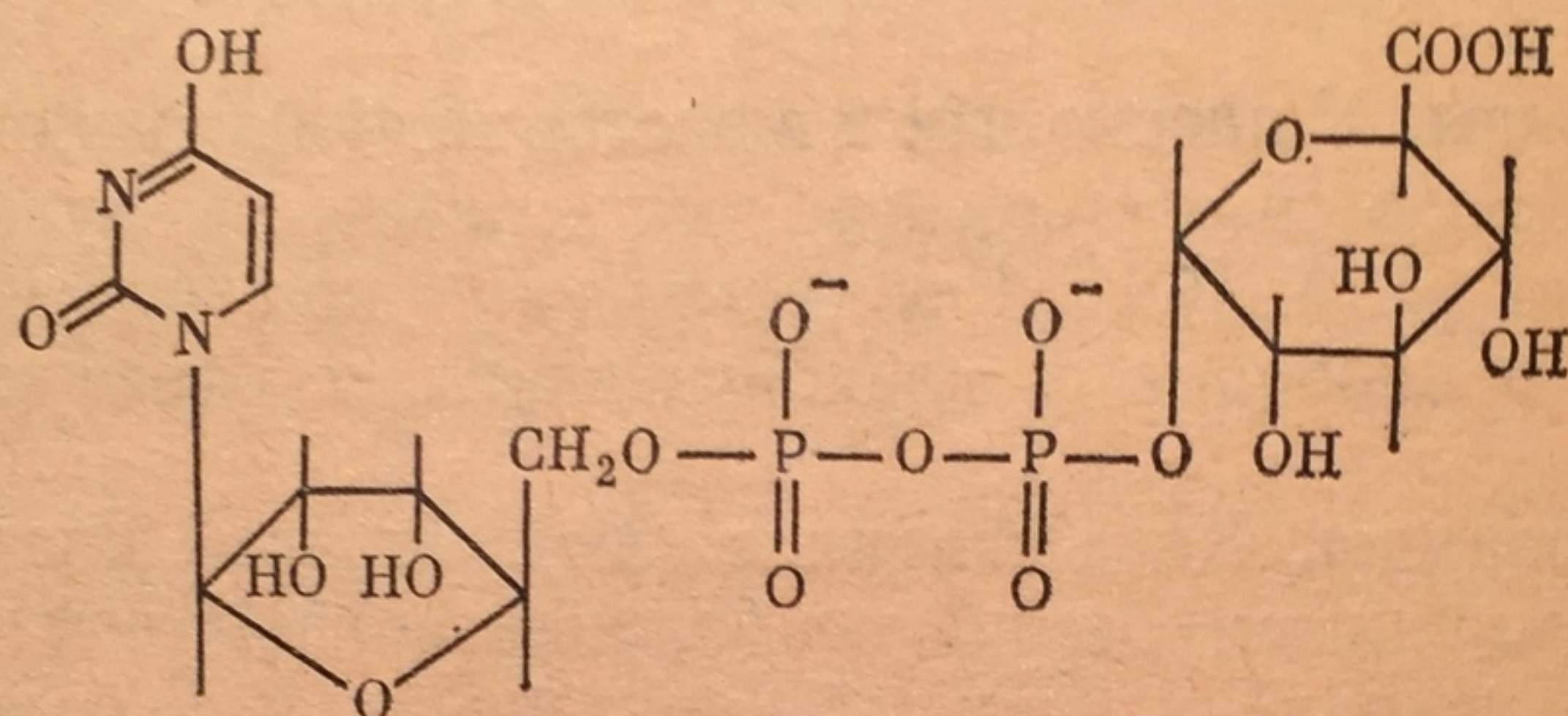
Глюкозиды. У насекомых и в растениях глюкозидные конъюгаты образуются путем переноса глюкозы к чужеродному соединению от УДФГ. Глюкурониды у них не образуются (глава 7), и наоборот, у млекопитающих не образуются глюкозиды.

Глюкурониды. Конъюгация с глюкуроновой кислотой является, по-видимому, наиболее важным механизмом конъюгации и происходит у всех млекопитающих и у большинства позвоночных (кроме рыб). У кошек из-за недостатка конъюгирующих ферментов (трансглюкуронилаз) это лишь второстепенный путь для большинства чужеродных соединений. Однако у них все же выделяются глюкурониды тироксина^(239a), билирубина и иопановой кислоты⁽²²³⁾ в желчь и глюкуронидные конъюгаты гидроксилированных метаболитов 2-ацетамидофлюорена — с мочой⁽³⁴⁰⁾.

Образование глюкуронидов, подобно большинству других конъюгаций, является двухстадийным процессом, который включает, во-первых, биосинтез коферментного донора, УДФГК, и, во-вторых, перенос посредством УДФ-трансглюкуронилаз глюкуронидной части УДФГК на агликон.



Образование глюкуронидов происходит в печени и в меньшей степени в почках, желудочно-кишечном тракте и коже. Ферменты, синтезирующие УДФГК, найдены в растворимой фракции тканей, а трансглюкуронилазы находятся в микросомальной фракции. УДФГК действует как глюкурониловый донор по отношению к ряду эндогенных субстратов (например, билирубин, эстрон, тироксин, тестостерон), а также по отношению к чужеродным органическим соединениям.



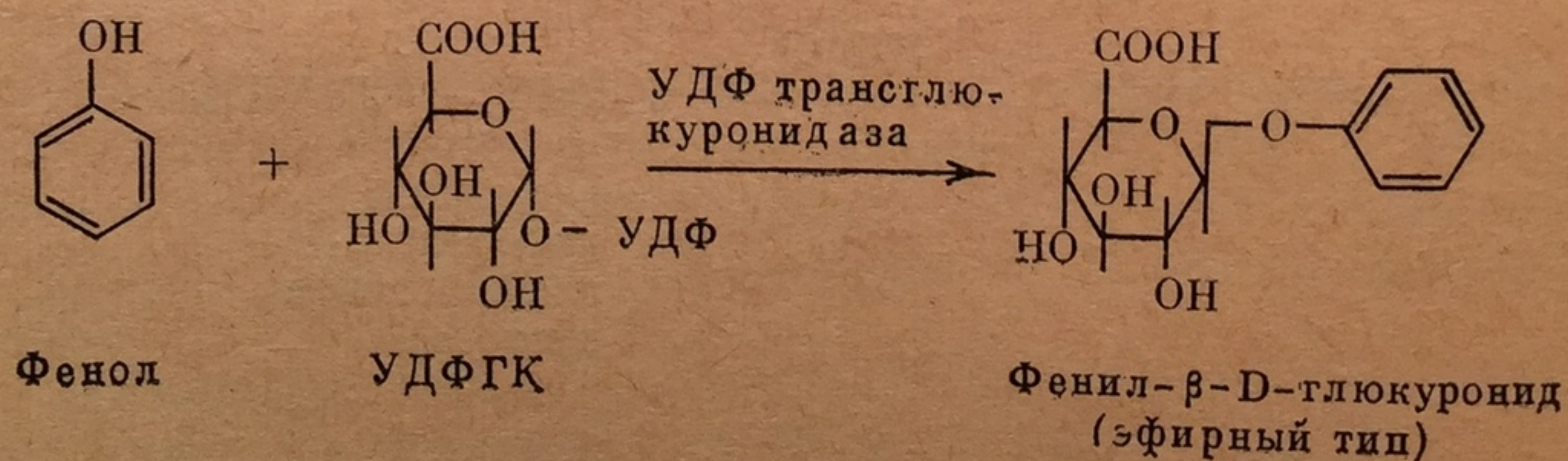
Уридин-дифосфат-α-D-глюкуроновая кислота (УДФГК)

Глюкуронидные конъюгаты чужеродных соединений обладают β-пиранозидной структурой и классифицируются следующим образом.

О-глюкурониды.

Образуются из фенолов, спиртов (включая стероиды) и карбоновых кислот и бывают следующих типов:

Эфирный тип — из первичных, вторичных и третичных спиртов и фенолов. Они не восстанавливают щелочные медные реактивы (Бенедикта), устойчивы к щелочи, но медленно гидролизуются кислотами.

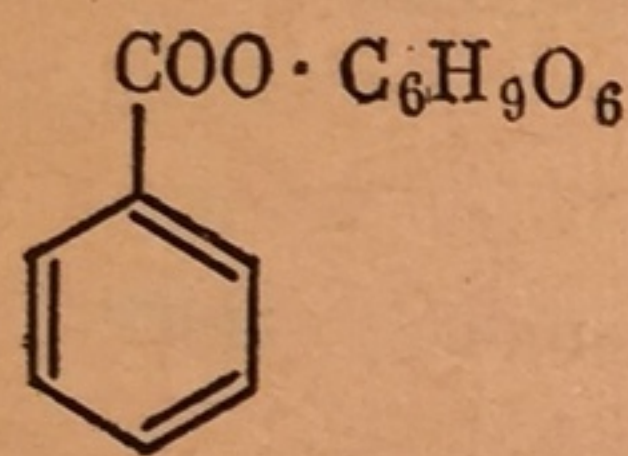


Сложноэфирный тип — из карбоновых кислот. Этот тип глюкуронида неустойчив в разбавленных щелочах и,

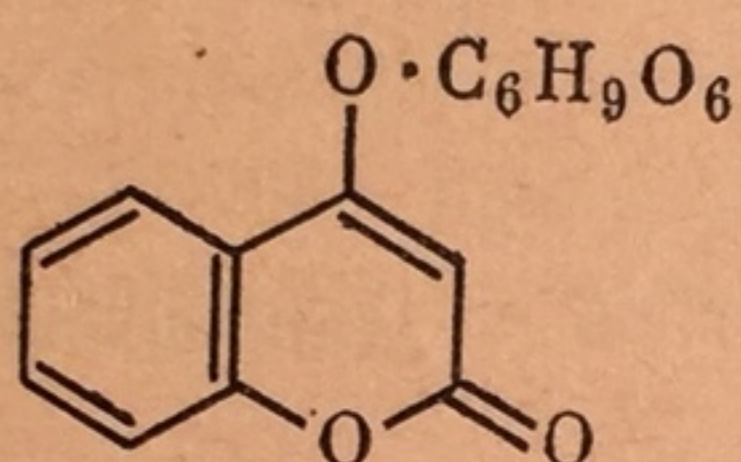
следовательно, восстанавливает раствор Бенедикта. Параоксибензойная кислота образует диглюкуронид, в котором и гидроксильная, и карбоксильная группы конъюгированы с глюконовой кислотой.

Энольный тип — из псевдокислот, например, 4-оксикумарина ($pK_a = 5,8$). Этот глюкуронид подобен сложноэфирным глюкуронидам в том отношении, что он неустойчив в щелочах и восстанавливает раствор Бенедикта.

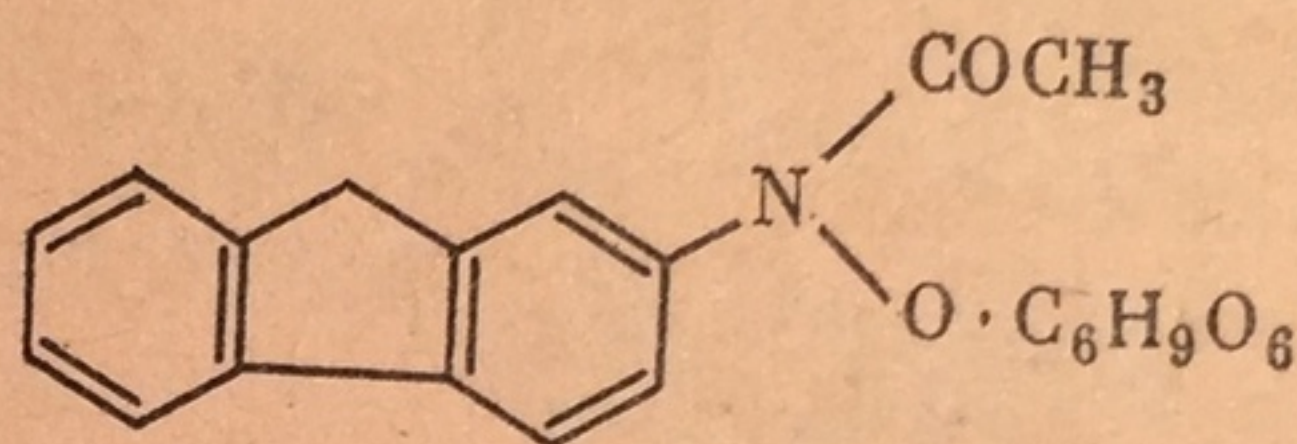
Гидроксиламиновый тип — 2-ацетиламинофлюорен гидроксилируется по аминной группе, образуя N-окси-2-ацетиламинофлюорен, который выделяется с мочой в виде N-оксиглюкуронида⁽¹⁷⁹⁾.



Бензоил-глюкуронид
(сложноэфирный тип)



4-оксикумарин-
глюкуронид
(энольный тип)

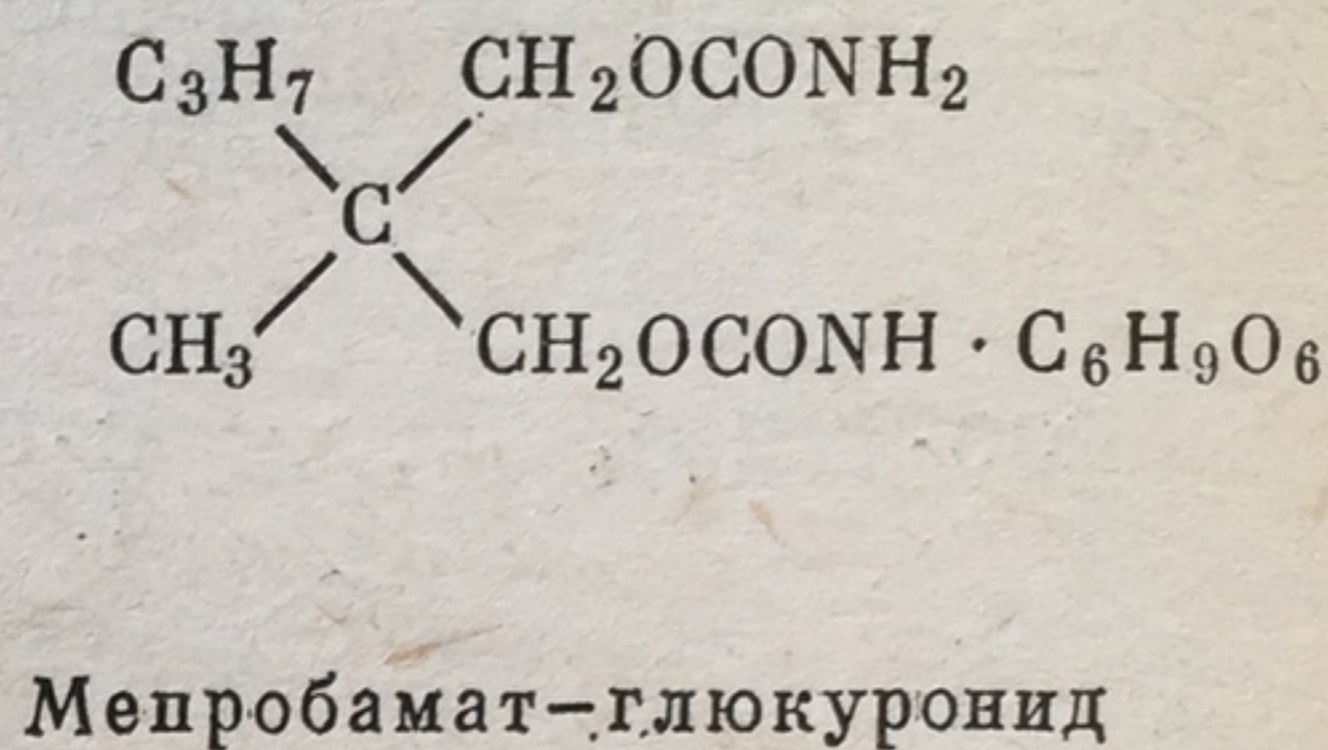
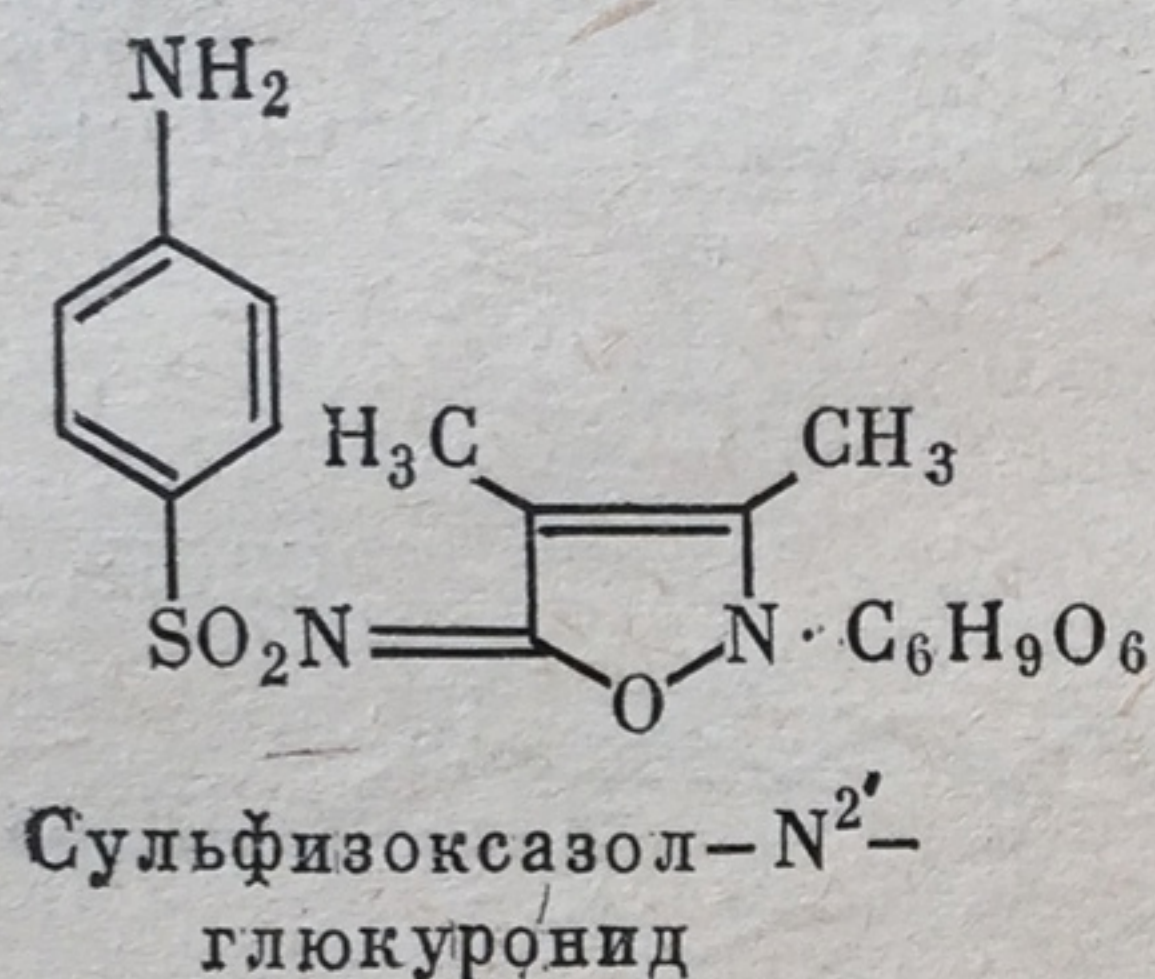
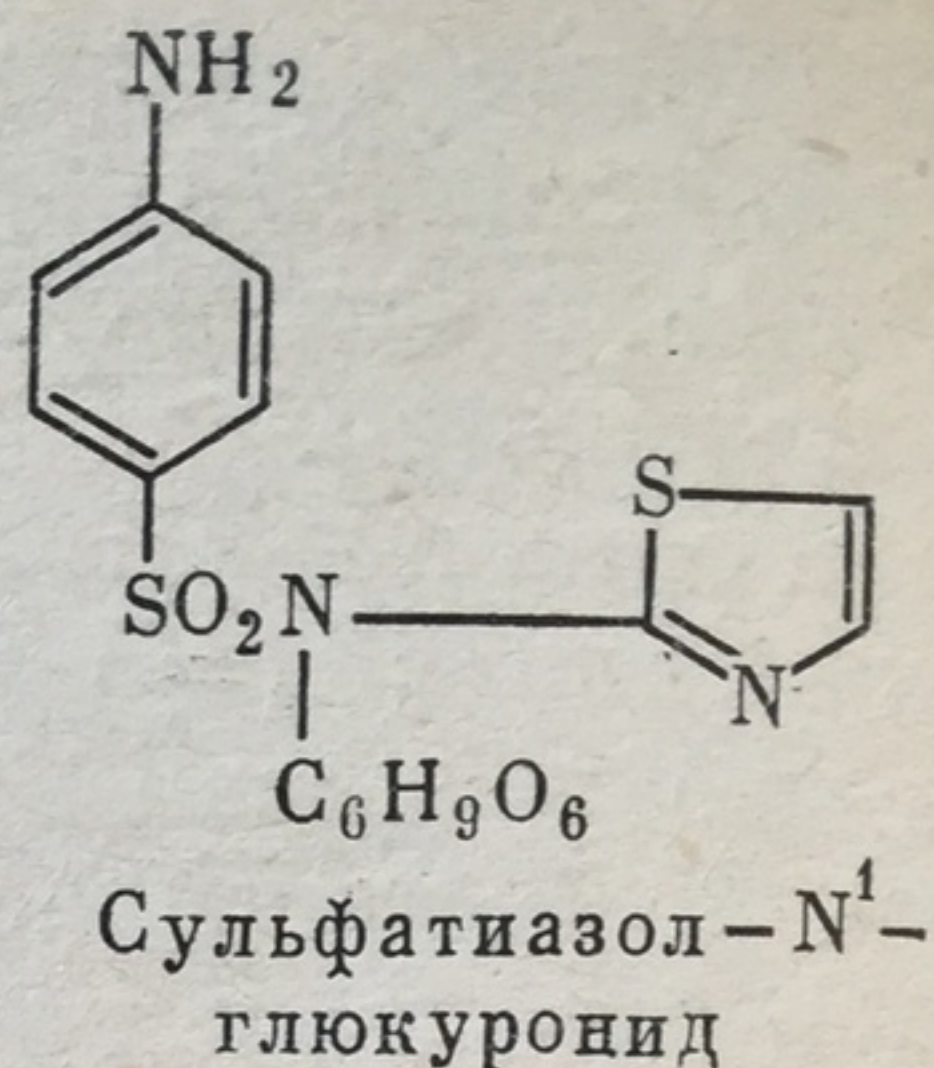
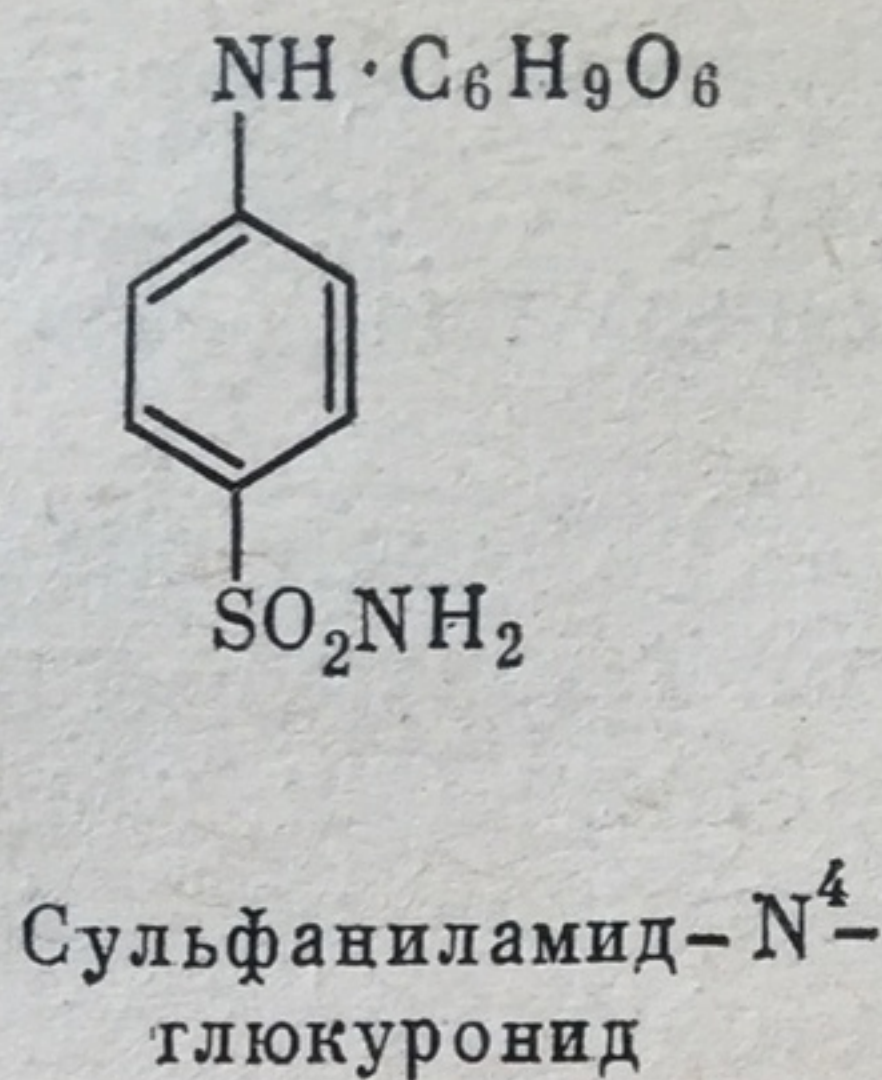
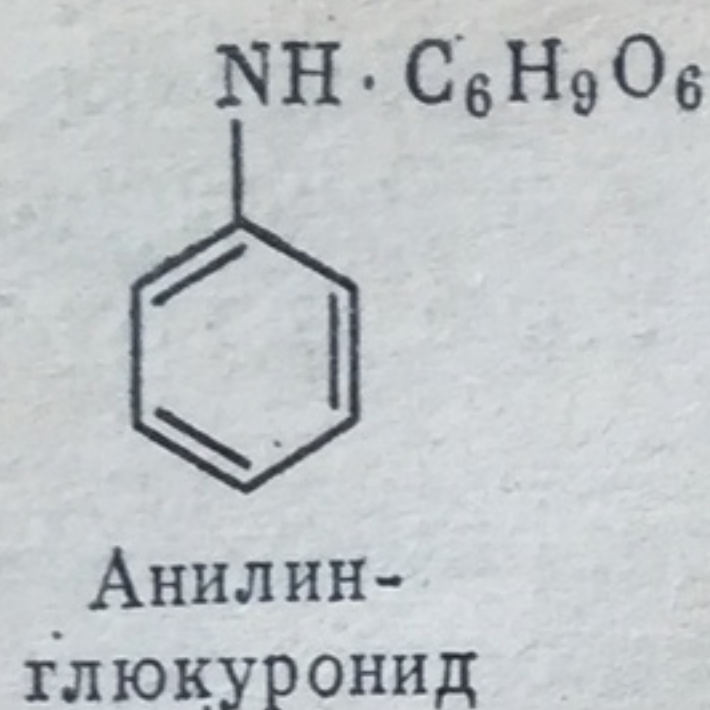


N-окси-2-ацетиламинофлюорен-
глюкуронид (гидроксиламино-
вый тип)

Накапливаются данные, которые позволяют предположить, что существует множество микросомальных УДФ-трансглюкуронидаз печени, а гомогенаты печени мышей и крыс, по-видимому, содержат различные ферменты для конъюгации ортоаминофенола, паранитрофенола и фенолфталеина, причем их активность и пути эволюции различаются у разных видов^(110 а, 312). Растворимый препарат фермента, полученный из печени кроликов обработкой ядом *Trimeresurus flavoviridis*, был активен в отношении ортоаминофенола и паранитрофенола, но не мог конъюгировать анилин⁽¹⁸⁰⁾.

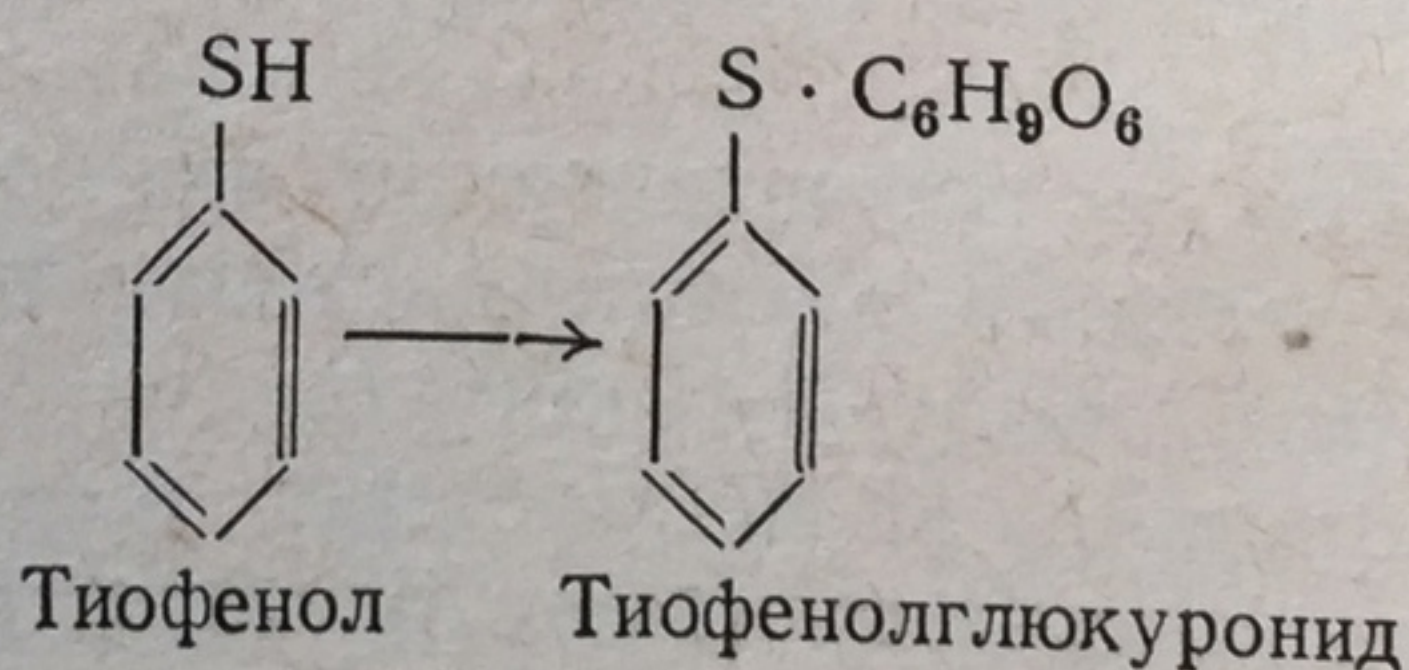
N-глюкурониды. Известно несколько различных типов: атом азота, к которому присоединяется глюкуронидная часть, может находиться в аминогруппе, сульфамидной группе, карбамильной группе или в гетероциклическом азотистом соединении.

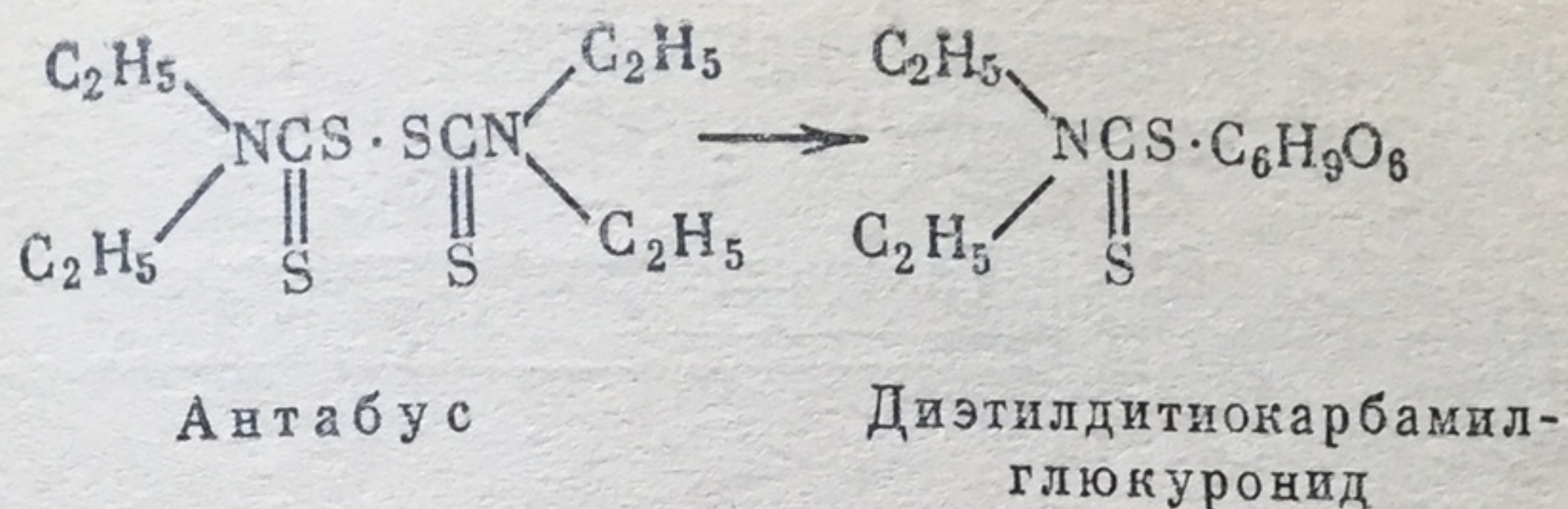
Алифатические и ароматические аминоглюкурониды лабильны, в частности, в кислом растворе и восстанавливают реактив Бенедикта. Амид-N-глюкурониды (например, сульфатиазол-N¹-глюкуронид и мепробамат N-глюкуронид) более устойчивы и не восстанавливают реактив Бенедикта.



Некоторые из этих N-глюкуронидов, а именно алифатические и ароматические аминные глюкурониды (например, анилиновый глюкуронид и N⁴-глюкурониды сульфамидов), но не амидные N-глюкурониды, по-видимому, являются артефактами и образуются самопроизвольно из глюкуроновой кислоты и свободного амина или сульфамида. Они также образуются ферментативно, но связанные с этим трансглюкуронилазы не идентичны ферментам, которые образуют O-глюкурониды. При воздействии ультразвуком из микросом печени морской свинки был выделен растворимый препарат анилин-N-глюкуронилтрансферазы^(218a).

S-глюкурониды. Известна также конъюгация тиоловых соединений с глюкуроновой кислотой, например глюкурониды образуются из тиофенола, 2-меркаптобензтиозола и тетраэтилтиурамдисульфида (антабуса)⁽¹⁹⁴⁾.



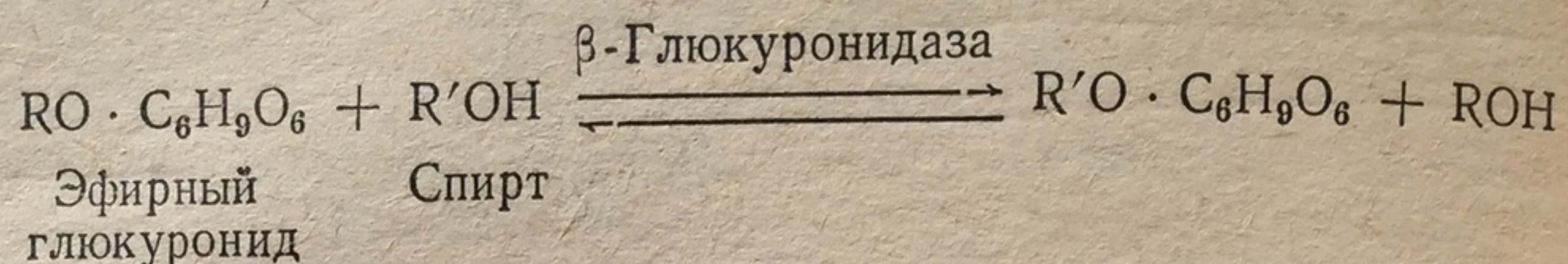


Свободная глюкуроновая кислота. Неконъюгированная глюкуроновая кислота выделяется у многих млекопитающих после введения им чужеродных соединений, таких, как хлоретон, барбитон, анилин, гексахлорбензол и др. При введении веронала у крыс выделяются с мочой глюкуроновая и аскорбиновая кислоты, а у морских свинок, которые не способны превращать L-гулонолактон в аскорбиновую кислоту, выделяется только глюкуроновая кислота. Кроме того, установлено, что свободная глюкуроновая кислота присутствует обычно в моче многих сумчатых, таких, как кенгуру, вомбат, опоссум и медведь-коала.

β-Глюкуронидаза. Глюкуронидные конъюгаты имеют β-конфигурацию и гидролизуются ферментом β-глюкуронидазой с высвобождением глюкуроновой кислоты и агликонов. Это фермент, гидролизующий как эфирные, так и сложноэфирные глюкурониды, и медленно гидролизующий сульфамидные N¹-глюкурониды; он находится в большинстве тканей животных, особенно в печени, почках, селезенке, кишечном тракте и в эндокринных и половых органах млекопитающих. Тканевая β-глюкуронидаза, по-видимому, не имеет отношения к гидролизу глюкуронидных конъюгатов чужеродных соединений, и, возможно, ее функция заключается в регулировании гормональной активности посредством высвобождения активных гормонов из их неактивных глюкуронидных конъюгатов. Содержание этого фермента в тканях увеличивается при некоторых патологических состояниях и, кроме того, является повышенным к концу беременности. Выделяемые в желчь глюкурониды могут гидролизовать кишечной β-глюкуронидазой, а образовавшиеся в результате этого агликоны реабсорбируются, что приводит к увеличению внутрипеченочной циркуляции соединений. Кроме того, возможно, что гидролиз выделяемых в желчь глюкуронидных конъюгатов канцерогенов и их метаболитов может приводить к образованию опухолей кишечника.

β-Глюкуронидаза может также осуществлять синтез глюкуро-
нидов *in vitro* и катализировать частичный перенос глюкуро-

ниловой части от эфирных глюкуронидов к алифатическим спиртам, но не к фенолам⁽³²¹⁾.



Препараты β -глюкуронидазы из печени и селезенки коров, из моллюсков (улитка *Helix pomatia*) и из некоторых бактерий (*Escherichia coli*) используются для гидролиза О-глюкуронидов при количественном анализе стероидов и других чужеродных соединений. Этот ферментативный гидролиз имеет много преимуществ перед кислотным гидролизом, который может привести к частичному разрушению фенола и стероида.

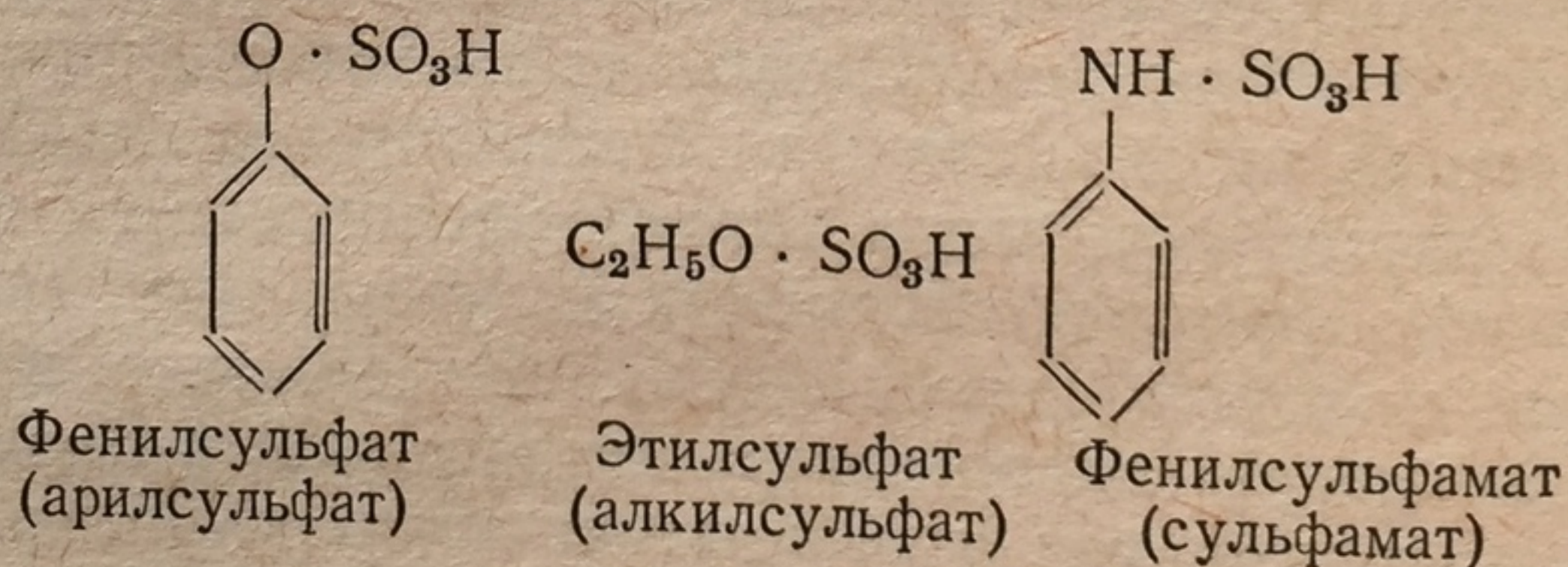
АДЕНОЗИНОВЫЕ КОФЕРМЕНТЫ

Сложные эфиры серной кислоты. Другим общим классом конъюгатов являются сложные эфиры серной кислоты, или эфирсульфаты. Существует несколько различных типов эфирсульфатов, в том числе:

Арилсульфаты — сложные эфиры феноловых соединений, например фенилсульфат.

Алкилсульфаты — сложные эфиры первичных алифатических спиртов, например этилсульфат.

Сульфаматы — сложные эфиры серной кислоты и аминов, содержащих сульфамидную группу, например фенилсульфамат.

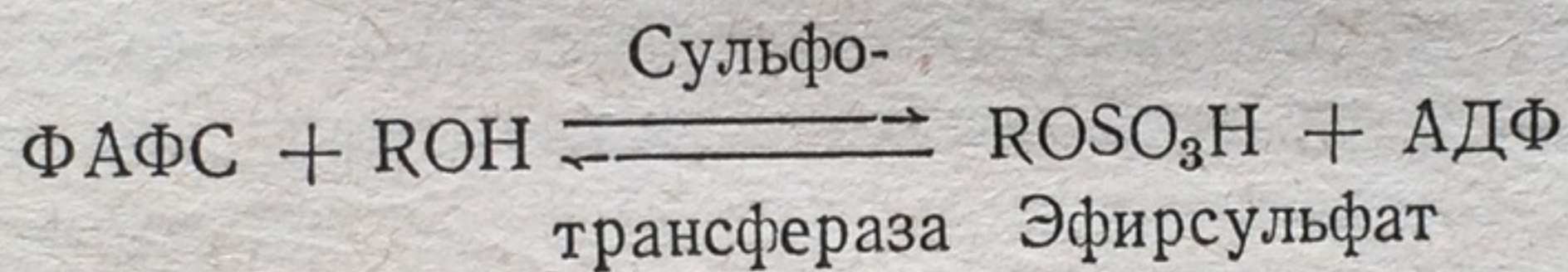
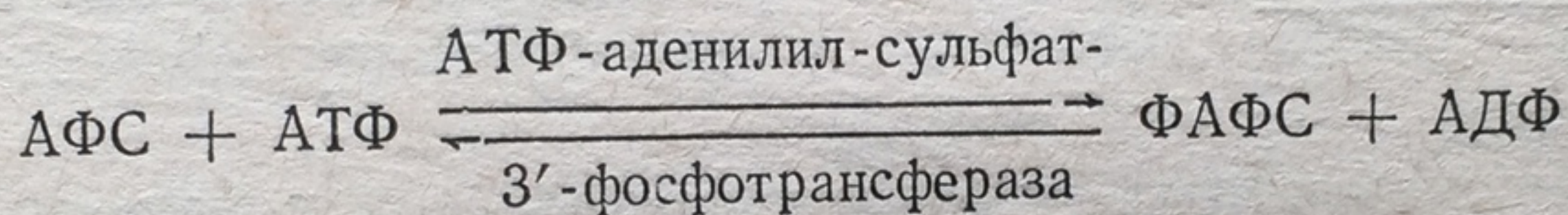
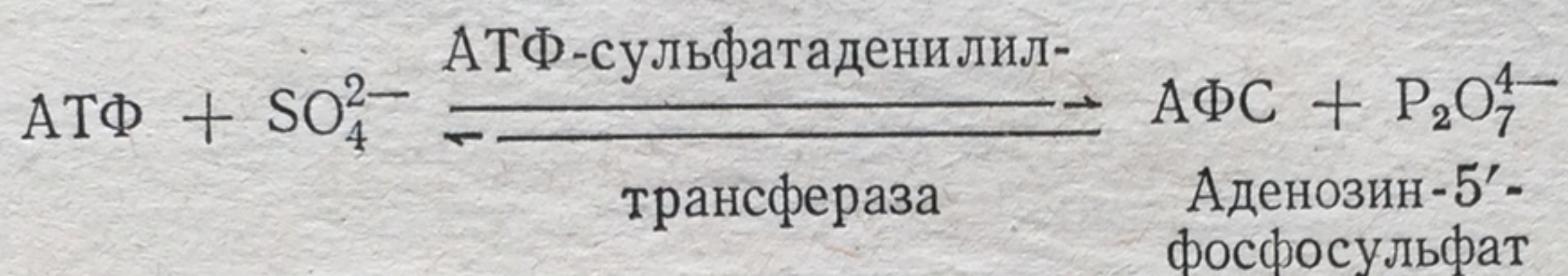


Стероидные сульфаты — сложные эфиры первичных спиртовых групп стероидной боковой цепи, например ранолсульфат из желчи лягушки, сложные эфиры вторичных циклических спиртовых групп, например андростеронсульфат, и сложные эфиры феноловых стероидов, например эстронсульфат.

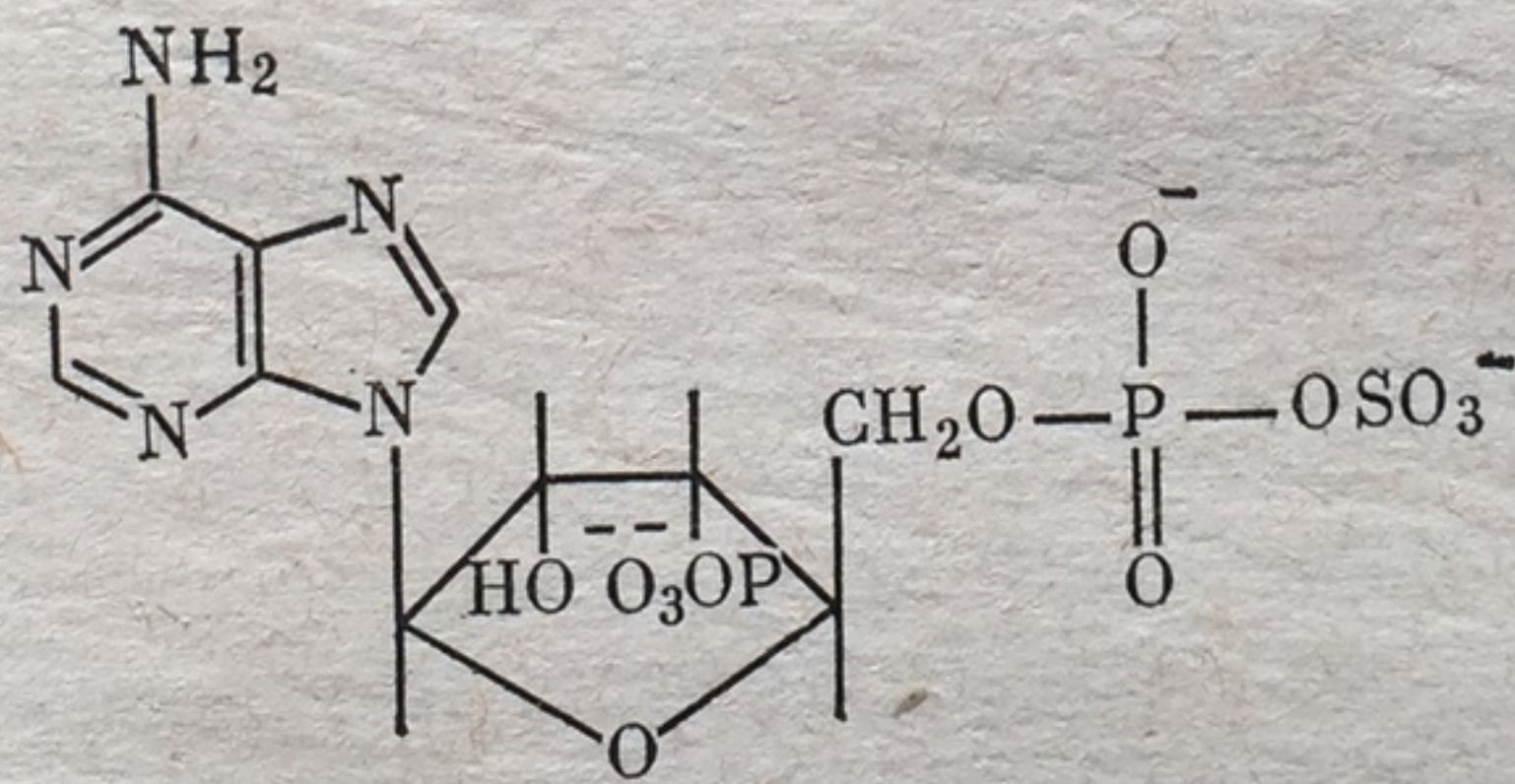
Углеводные сульфаты — сложные эфиры гидроксильных групп углеводов, например хондроитинсульфат, и аминок групп, например гепарин.

При метаболизме чужеродных соединений основными встречающимися типами эфирсульфатов являются арилсульфаты, алкилсульфаты и сульфаматы.

Эфирсульфаты биосинтезируются посредством переноса сульфата от аденозин-3'-фосфат-5'-фосфосульфата (ФАФС) к фенолу, спирту или амину сульфат-транспортирующими ферментами (сульфотрансферазы или сульфокиназы). ФАФС образуется из аденозин-5'-трифосфата (АТФ) в печени и других органах млекопитающих.



реакция обратимая



3-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС)

Известно несколько сульфокиназ. Фенолсульфокиназа переносит сульфат от ФАФС к фенолам; она находится в растворимой фракции клеток печени, почек и слизистой оболочке кишечника млекопитающих. Это относительно неспецифический фермент, но его отличают от эстрон-сульфокиназы, который переносит сульфат от ФАФС к эстрону. В печени млекопитающих находится также несколько стероидных алкоголь-сульфокиназ, но они отсутствуют в почках и кишечнике. Образование арилсульфаматов требует присутствия еще од-

ного фермента — арил-аминсульфокиназы, которая переносит сульфат от ФАФС к анилину и 1- и 2-нафтиламину, но не к бензиламину или глюкозамину. Простые первичные спирты (метанол и этанол) также образуют эфирсульфаты (моноалкилсульфаты) в организме крыс⁽²⁶⁾.

Сульфатазы. Ферментативный гидролиз эфирсульфатов катализируется группой гидролаз — сульфатазами. Существует много различных типов сульфатазных ферментов, из которых основное внимание уделяется следующим четырем типам:

А р и л с у л ь ф а т а з ы — гидролизуют арилсульфаты.

С т е р о и д н ы е с у л ь ф а т а з ы — гидролизуют эфирсульфаты стероидных спиртов (неэстронные сульфаты).

Г л ю к о с у л ь ф а т а з а — гидролизует глюкозо-6- и 3-сульфаты.

Х о н д р о с у л ь ф а т а з а — гидролизует хондроитинсульфат-олигосахариды. Другие сульфатазы, такие, как алкилсульфатазы, ариламинсульфатазы, целлюлозная полисульфатаза, холинсульфатаза и цереброзидсульфатазы, мало изучены.

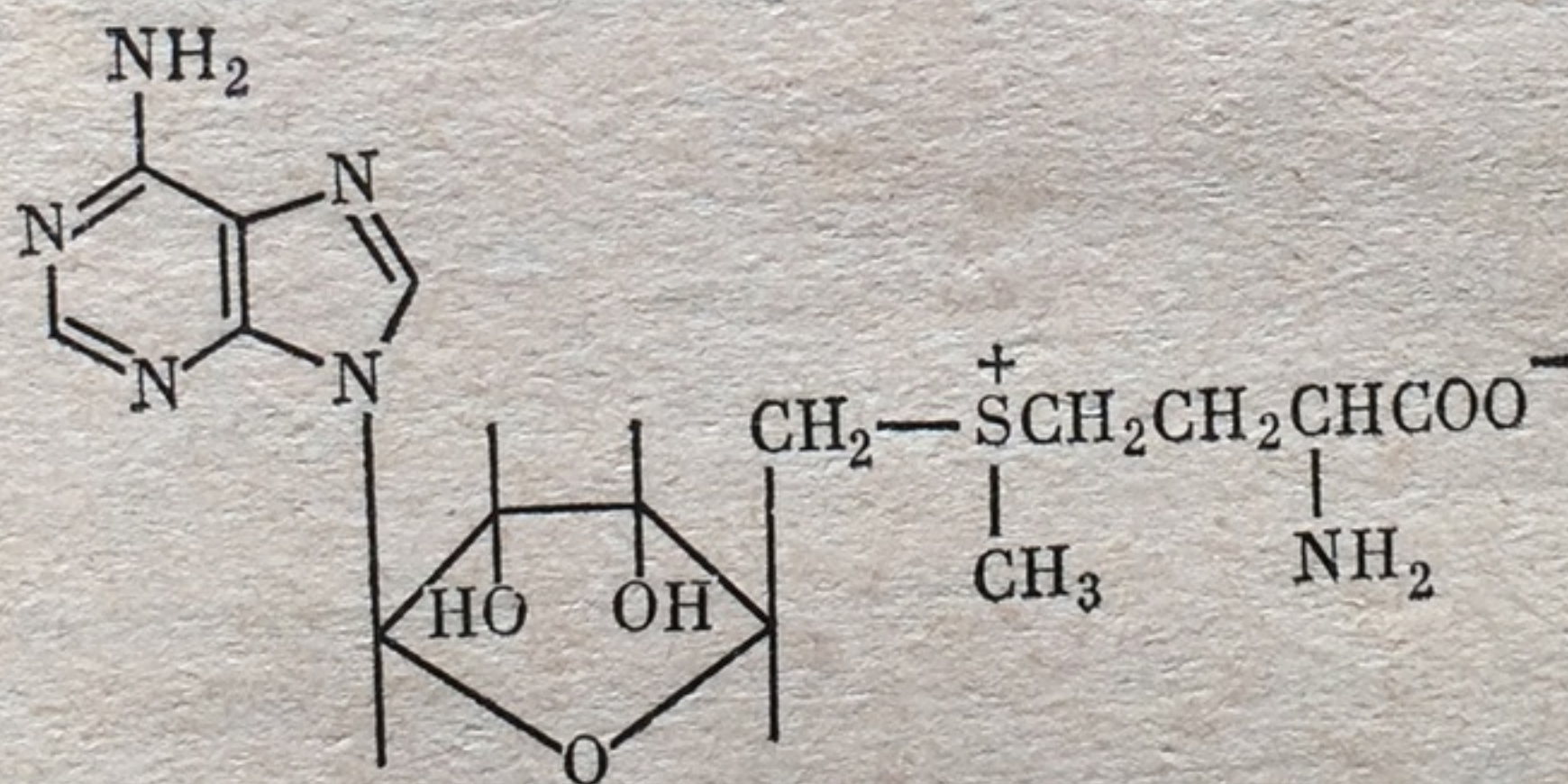
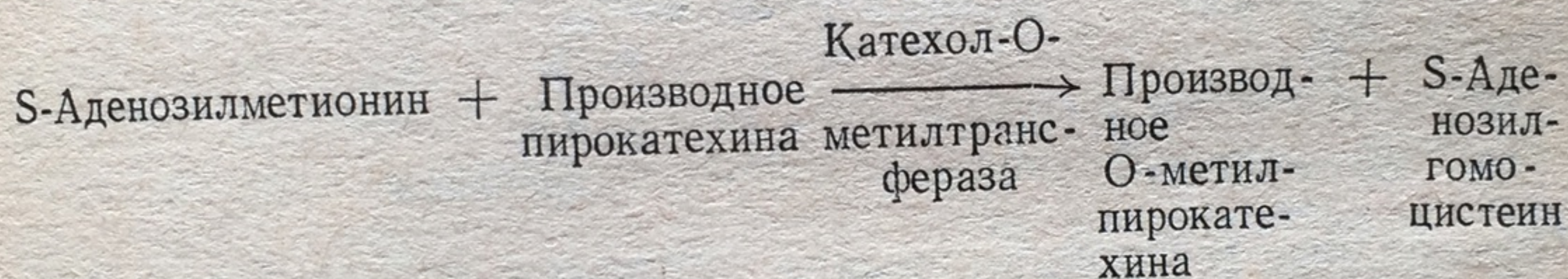
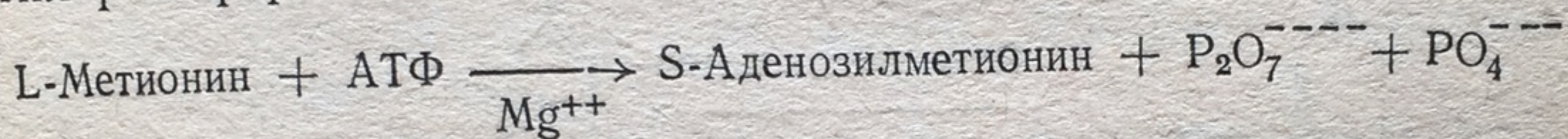
Арилсульфатазы, наиболее важный тип в изучении чужеродных соединений, являются вездесущей группой ферментов и найдены у всех животных, микроорганизмов и растений. Они подразделяются на типы I и II в соответствии с субстратной специфичностью и природой ингибиторов, однако эта классификация охватывает только крайние типы, помимо которых существует еще целый ряд промежуточных ферментов.

Арилсульфатазы типа I гидролизуют фенил-, паранитрофенил- и 4-нитрокатехолсульфаты примерно в равной степени и угнетаются сульфитами и цианидами, но не сульфатами, фосфатами и фторидами. Ферменты типа II преимущественно гидролизуют 4-нитрокатехолсульфат и угнетаются сульфитами, сульфатами, фосфатами и фторидами, но не цианидами. Арилсульфатазы типа I локализируются в микросомальной фракции печени млекопитающих и растворяются с трудом, в то время как сульфатазы типа II находятся главным образом в лизосомах и легко растворяются. Кроме того, арилсульфатазы находятся в почках, поджелудочной железе, надпочечниках, сыворотке крови и моче.

Препараты арилсульфатаз и стероидсульфатаз, в частности, выделенных из бактерий и моллюсков (улитка *Helix pomatia*), широко используются для гидролиза арил- и стероидсульфатаз мочи при количественном анализе стероидных гормонов.

Сложные эфиры фосфорной кислоты. Это очень редкий вид конъюгации, и одним из нескольких известных примеров является выделение в моче собак бис(2-амино-1-нафтил)-фосфата, метаболита 2-нафтиламина. В тканях животных присутствует больше неорганических фосфатов, чем сульфатов, и поэтому кажется удивительным, что сложные эфиры фосфорной кислоты значительно реже встречаются в виде конъюгатов чужеродных соединений.

Метилирование. Метилирование, обычная биохимическая реакция, заключается в переносе метиловой группы от кофермента S-аденозилметионина на амины, фенолы и тиоловые соединения с образованием N-, O- и S-метиловых конъюгатов. S-аденозилметионин биосинтезируется из метионина, причем АТФ и метиловые группы стереоспецифически переносятся метилтрансферазами.



S-аденозилметионин

Аналогичным образом S-аденозилэтионин образуется из этионина, этилового аналога метионина, и действует как кофермент в реакциях трансэтилирования.

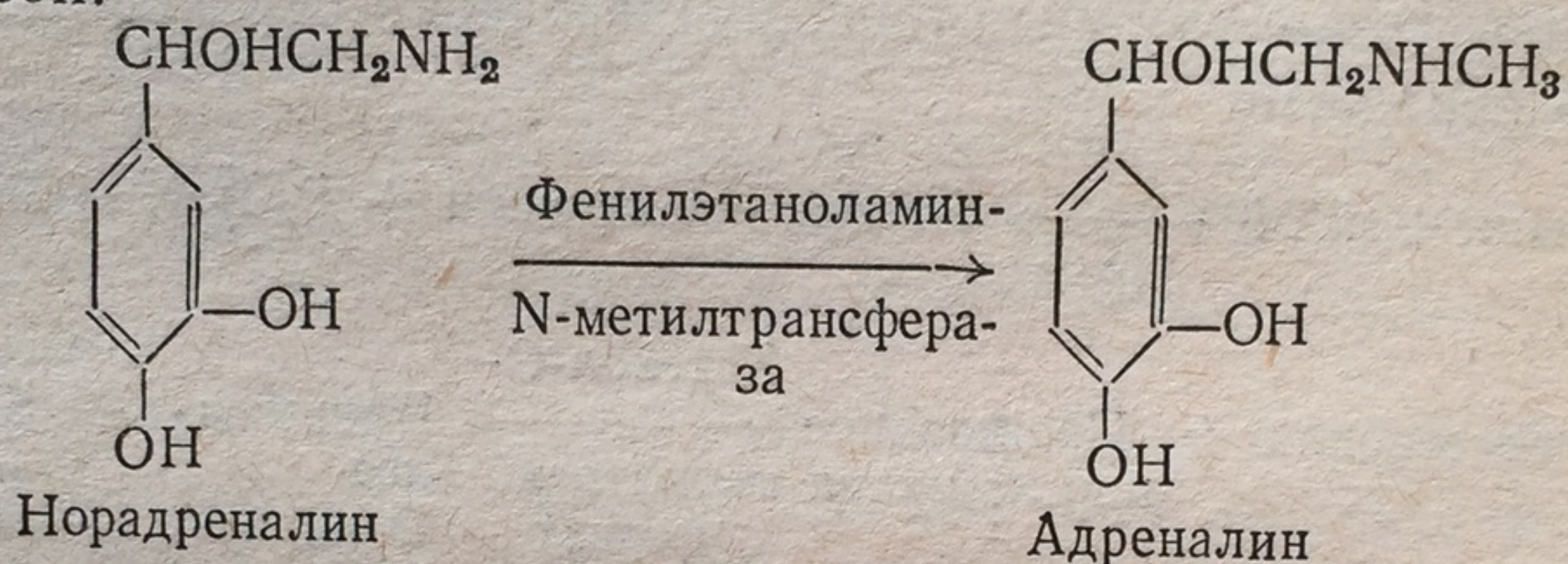
Реакции трансметилирования можно классифицировать в соответствии с субстратом следующим образом:

N-метилирование — известно несколько различных ферментных систем, которые катализируют N-метилирование природных и чужеродных аминов, а именно фенилэтанол-амин-

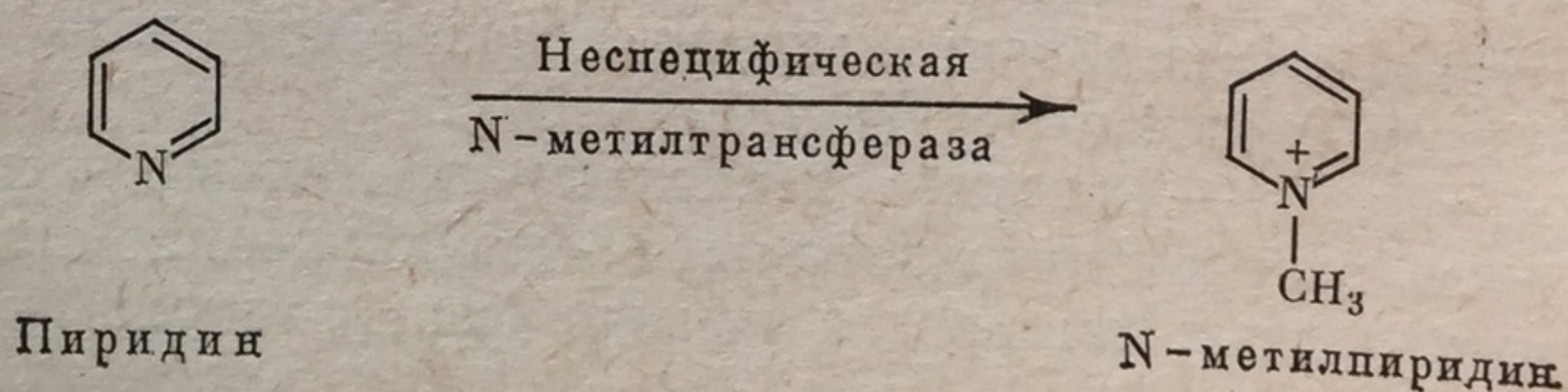
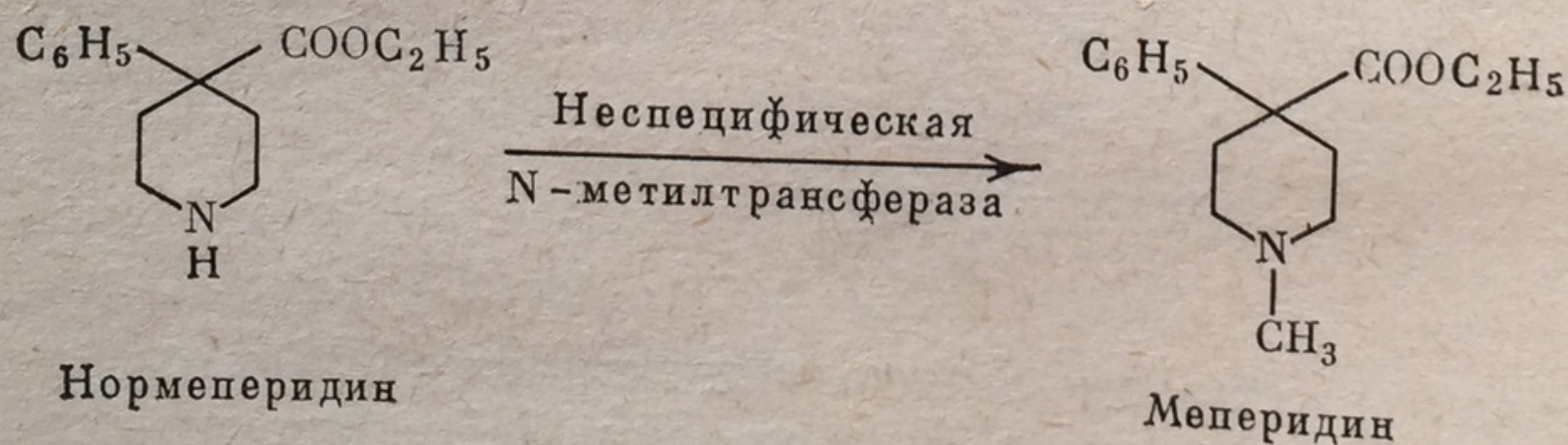
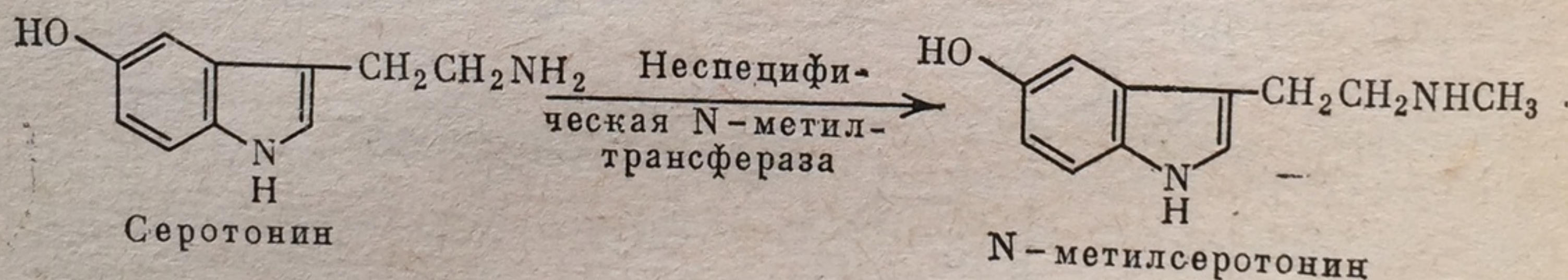
N-метилтрансфераза, неспецифическая N-метилтрансфераза, имидазол-N-метилтрансфераза и др.

Фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза катализирует образование адреналина из норадреналина и N-метилирование других фенилэтаноламиновых производных; при центрифугировании гомогенатов надпочечника она остается в надосадочной фракции.

Неспецифическая N-метилтрансфераза, высоко активная в легочной ткани кроликов, метилирует эндогенные первичные амины, серотонин и триптамин, а также другие эндогенные и чужеродные первичные амины⁽⁹⁾. Вторичные амины, такие, как N-метилсеротонин, норникотин, нормепиридин, нормофин и норкодеин, тоже метилируются этой неспецифической N-метилазой.



Чужеродные гетероциклические третичные амины, такие, как пиридин и хинолин, образуют соответствующие четвертичные соли.



Имидазол-
родный гетероцикл

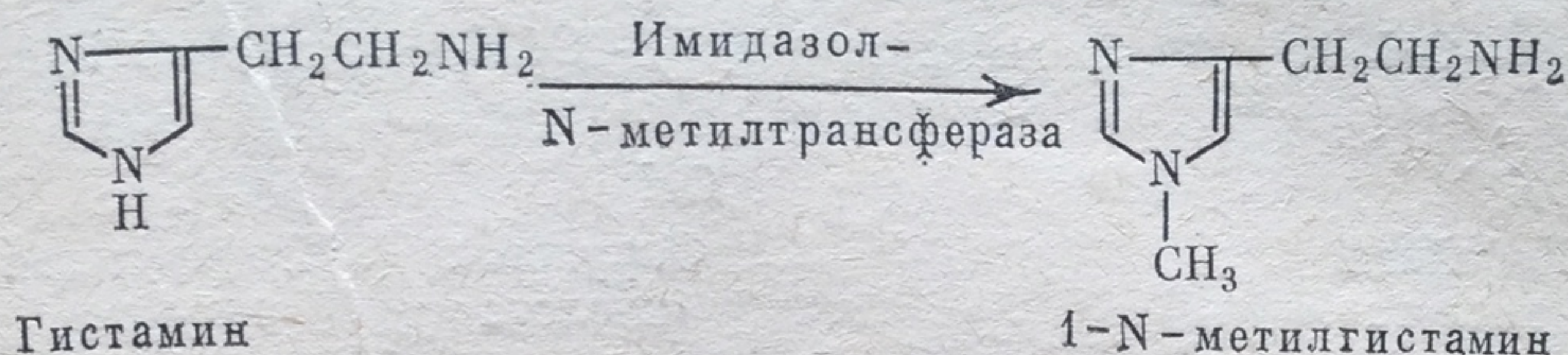
Гистамин

Известны др
генных субстр
гуанидоуксусну
вые и пиримиди
O-метилиров
а именно катех
дол-O-метилтран
Катехоламин
олов, таких, к
кислота) и коф
метилируются
содержится в ра
ках, коже, клетк
локнах. Для ре
честве метилового
лентные ионы. М
руются.

Недавно в печ
мальный O-метил
оловые производ
мой катехол-O-ме
(высокое у крыс)
(7,0 вместо 7,9) и
или стрессом⁽¹⁷⁶⁾.

COO
HO
OH
Галлова
кислота

Имидазол-N-метилтрансфераза специфично метилирует природный гетероциклический вторичный амин, гистамин:

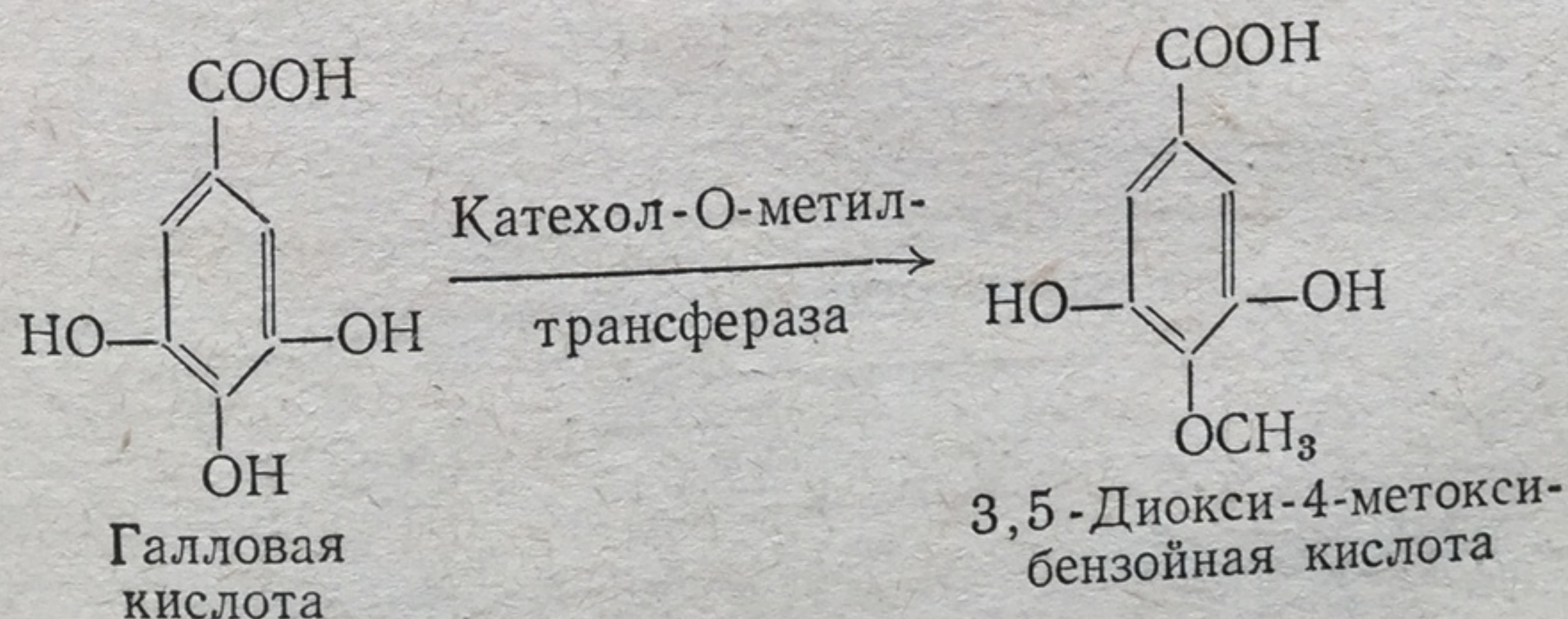


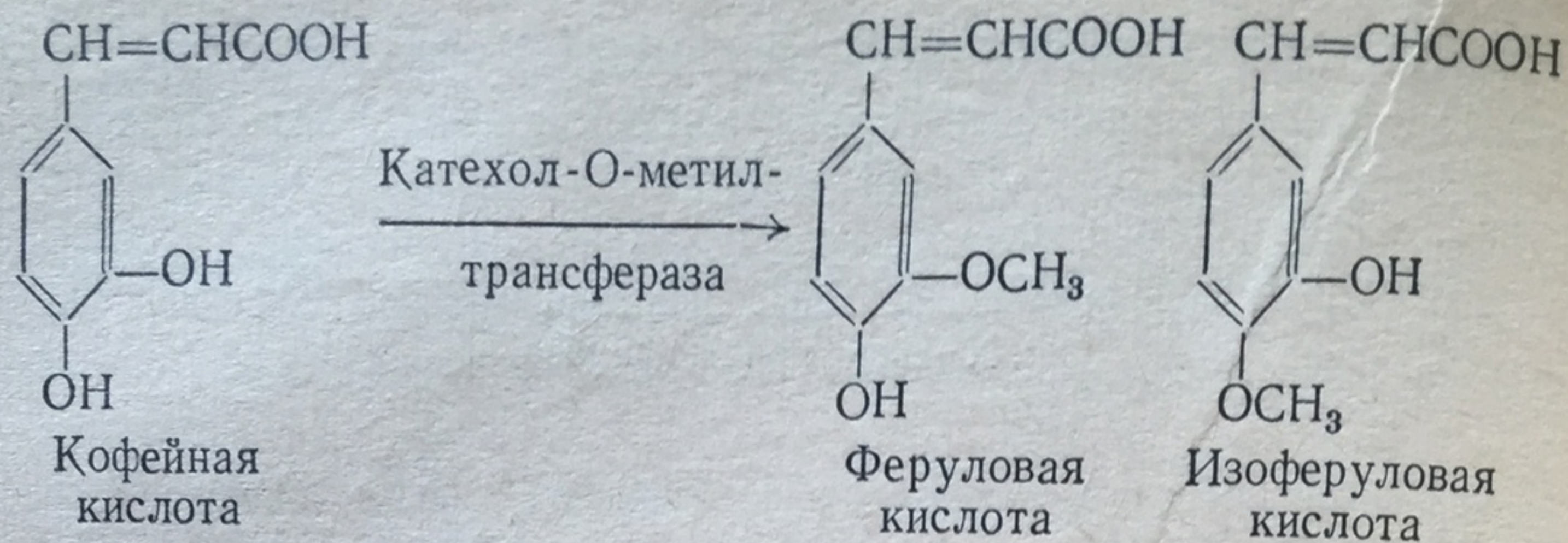
Известны другие специфические N-метилтрансферазы эндогенных субстратов, которые N-метируют никотинамид, гуанидоуксусную кислоту, фосфатидаминоэтанол и пуриновые и пиримидиновые полинуклеотиды.

O-метилирование — известны три *O*-метилтрансферазы, а именно катехол-*O*-метилтрансфераза, йодофенол- и оксииндол-*O*-метилтрансферазы.

Катехоламиновые гормоны, а также ряд чужеродных катехолов, таких, как галловая кислота (3,4,5-триоксибензойная кислота) и кофейная кислота (3,4-диоксикоричная кислота), метилируются катехол-*O*-метилтрансферазой. Этот фермент содержится в растворимой фракции и находится в печени, почках, коже, клетках крови, в железистой ткани и нервных волокнах. Для реакции требуются S-аденозилметионин в качестве метилового донора, а также Mg^{++} или другие двухвалентные ионы. Моногидрофенолы этим ферментом не метилируются.

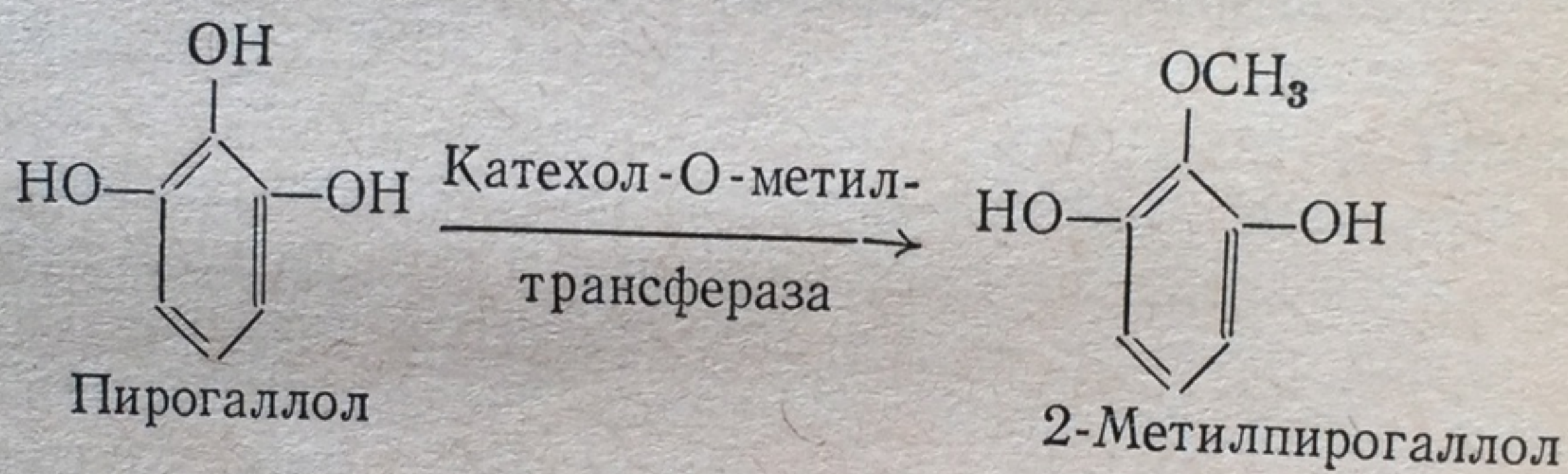
Недавно в печени крыс и кроликов был найден микросомальный *O*-метирующий фермент, который метилирует катехоловые производные. Этот фермент отличается от растворимой катехол-*O*-метилтрансферазы по видовому распределению (высокое у крыс) тем, что у него несколько ниже оптимум pH (7,0 вместо 7,9) и что его активность усиливается бензпиреном или стрессом⁽¹⁷⁶⁾.





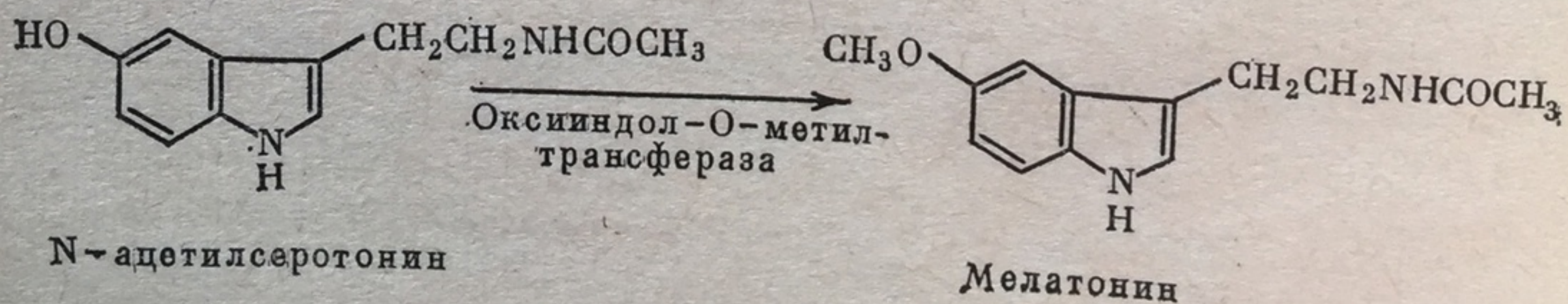
Направленность метилирования катехоловых производных катехол-О-метилтрансферазой определяется положением других заместителей в ароматическом кольце⁽²²⁶⁾. У производных пирогаллола (1, 2, 3-триоксибензола) метилируется средняя фенольная группа, причем метилирование катехоловых производных может быть в мета- или пара-положении в зависимости от присутствия других заместителей.

Катехоловые фенолы (трехатомные фенолы) в отличие от катехоловых кислот метилируются лишь незначительно:

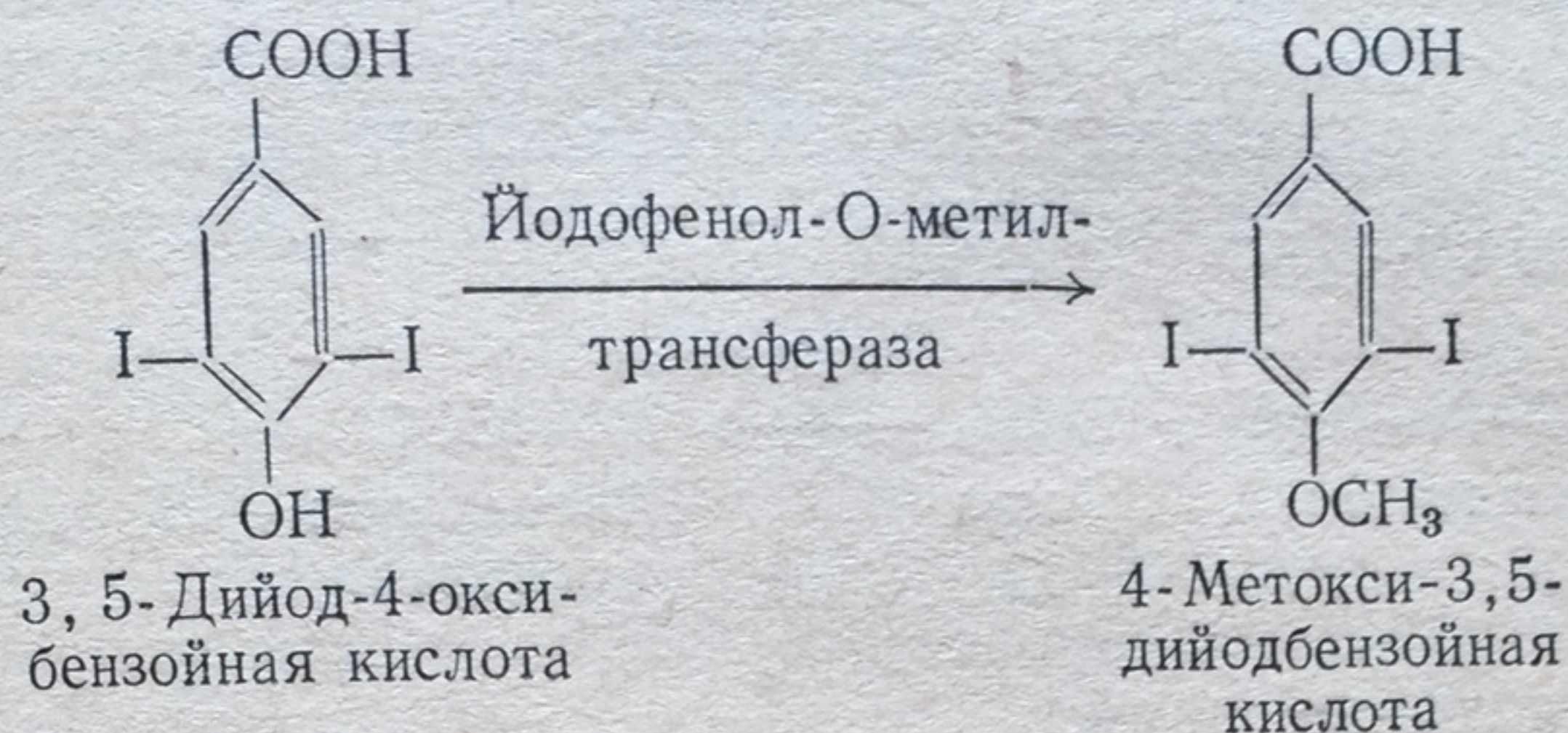


О-метилирование является основным путем метаболического дезактивирования многих катехоламиновых гормонов и протекает главным образом в печени⁽⁵⁸⁾.

Оксииндол-О-метилтрансфераза—фермент, который О-метирует N-ацетилсеротонин, буфотенин и другие оксииндолы, обнаружен только в гипофизе и сетчатке позвоночных⁽²⁷³⁾. Он осуществляет биосинтез сократительного вещества меланоцитов—мелатонина. Активность этого фермента у крыс регулируется освещенностью окружающей среды и проявляет суточные колебания, причем максимальна она в темноте⁽¹⁰⁾. Оксииндол-О-метилтрансфераза отличается от катехол-О-метилтрансферазы тем, что она не метилирует катехолы и не требует наличия ионов магния.

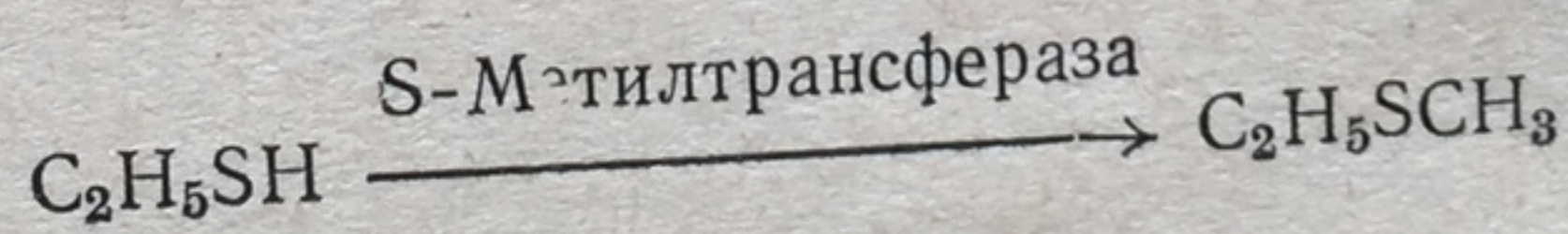


Йодофенол-О-метилтрансфераза специфически метилирует ортойодофенолы, в частности 3,5-дийод-4-оксибензойную кислоту, но не метилирует тироксин или трийодтиронин. Метилловым донором этого фермента является S-аденозилметионин; находится он в растворимой фракции печени крысы, и его отличают от катехол-О-метилтрансферазы⁽³²⁰⁾.

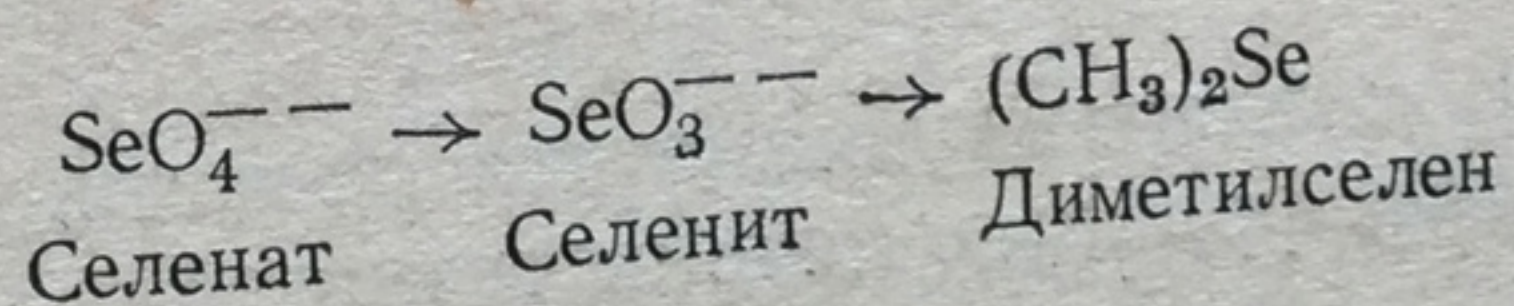


Имеются данные, что у крыс и собак морфин О-метилируется, образуя кодеин путем конъюгации, в которой S-аденозилметионин не является метиловым донором⁽¹¹⁵⁾.

S-метилирование. Метилловые группы, кроме того, могут переноситься к тиоловым группам чужеродных соединений, таких, как метил- и этилмеркаптаны, меркаптоуксусная кислота, меркаптоэтанол, 2,3-димеркаптопропанол (британский антилюизит, БАЛ) и тиоурацил. S-метилтрансфераза локализуется в микросомальной фракции ряда тканей, в частности печени, почек и легких, а также может катализировать перенос этиловой группы от S-аденозилэтионина к тиоловым группам. Эндогенные тиоловые соединения, такие, как цистеин, гомоцистеин и глутатион, не метилируются этой ферментной системой.



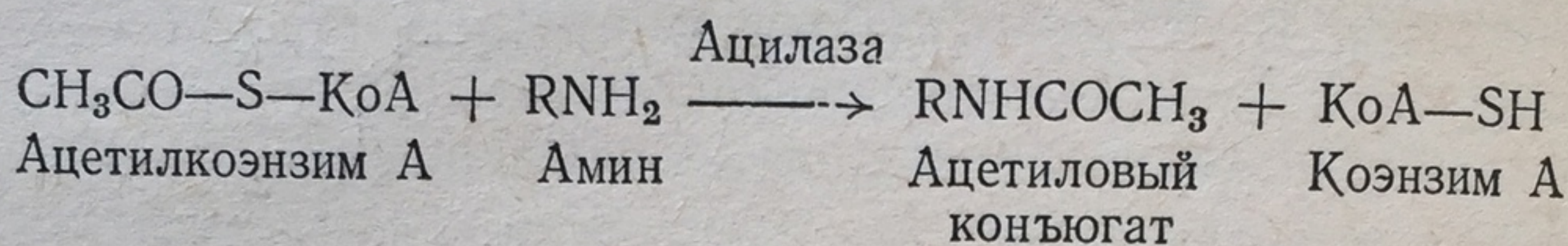
Неорганические соединения серы, селена и теллура тоже подвергаются биологическому метилированию и метаболизируются в летучие диметилловые производные:



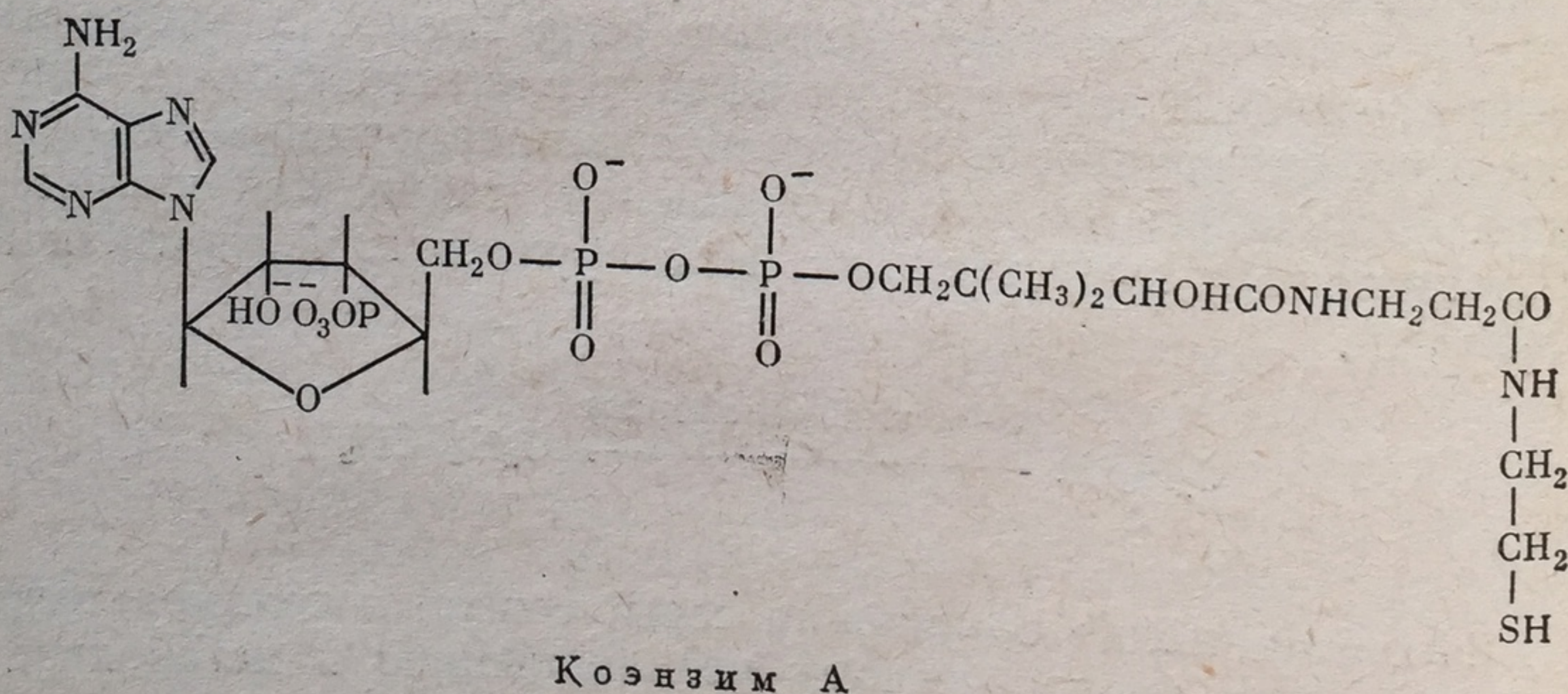
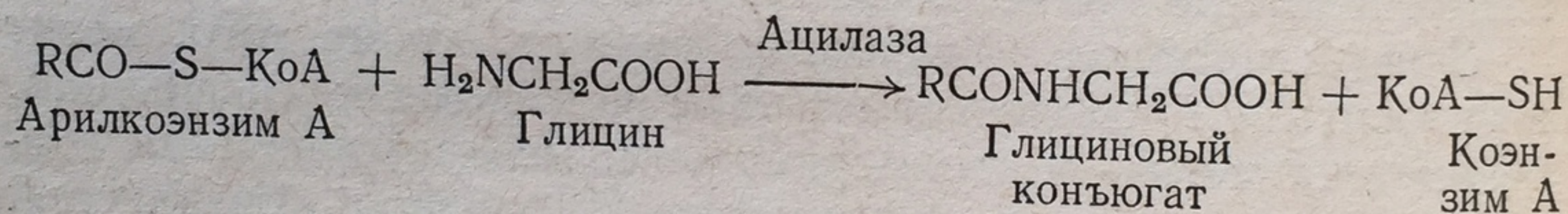
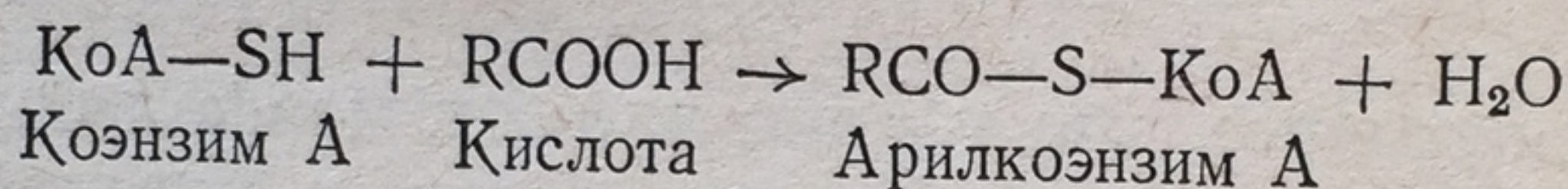
КОЭНЗИМ А

Чужеродные карбоновые кислоты и амины подвергаются реакциям биологического ацилирования через промежуточные соединения с коэнзимом А с образованием амидовых конъюгатов. Имеется два типа этих реакций. В первом чужеродные ароматические амины ацетируются ацетилкоферментом А.

Реакции второго типа осуществляют обратный процесс: коэнзим А-производные чужеродных карбоновых кислот соединяются с эндогенными аминокислотами, в основном с глицином, образуя пептидные конъюгаты. Ацетилирование:



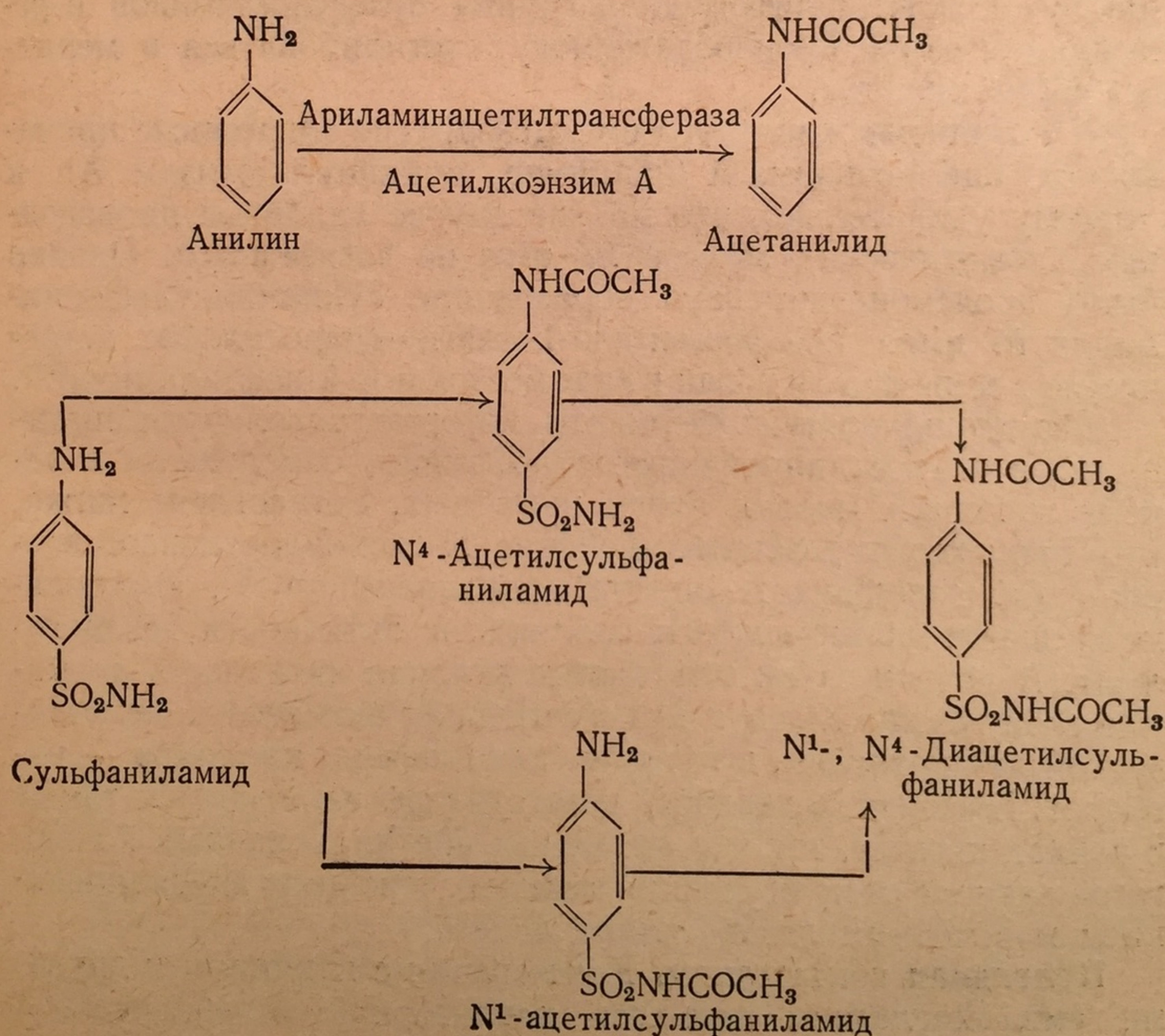
Пептидная конъюгация:

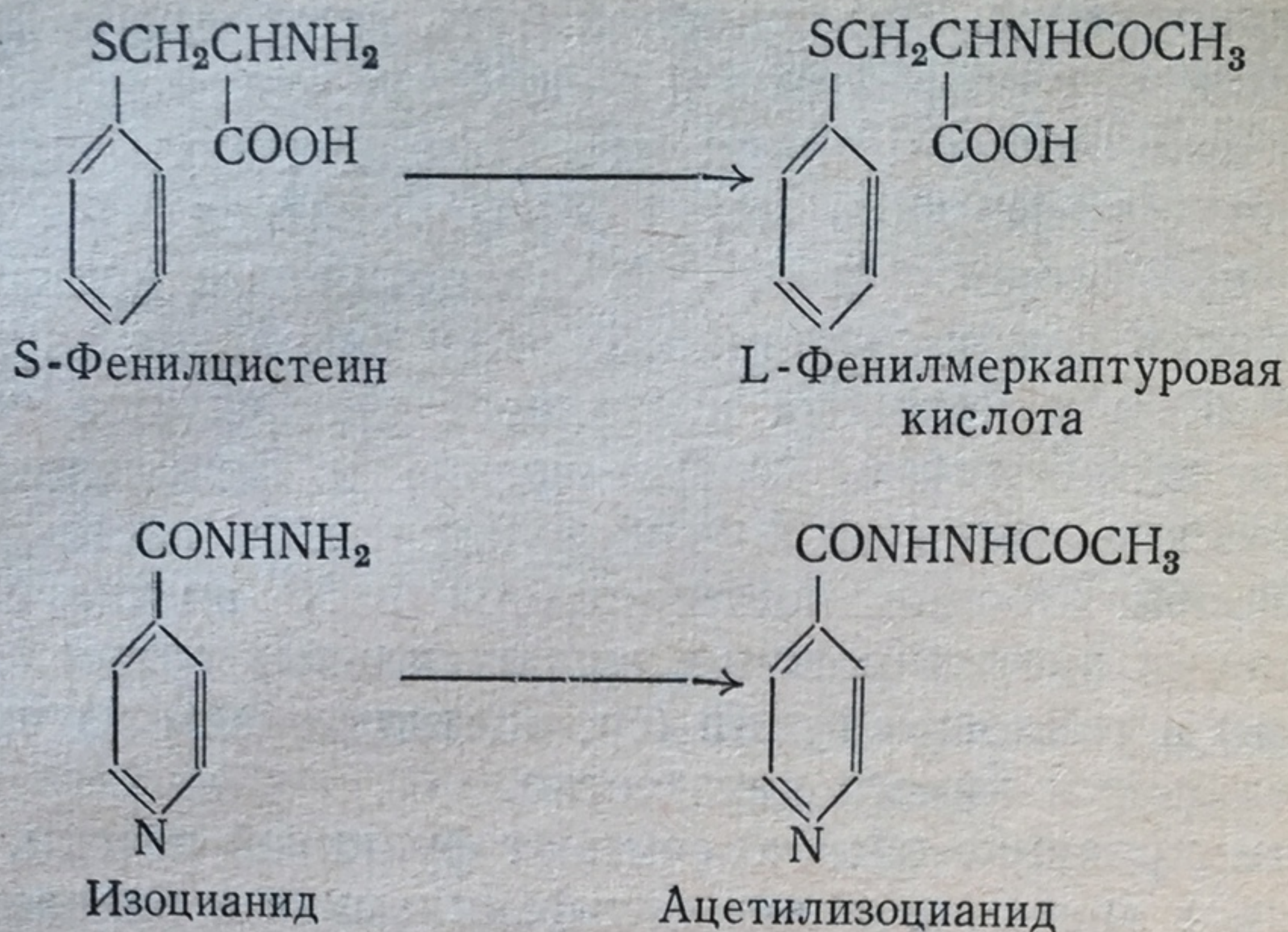


Ферменты, катализирующие эти реакции, находятся в митохондриальной фракции печени и почек.

Ацетилирование. Это основной путь метаболизма ароматических аминов, сульфамидов и некоторых чужеродных ароматических аминокислот, таких, как фенилцистеины. При ацетилировании сульфамидов могут образовываться N¹- и N⁴-ацетиловые производные и N¹-, N⁴-диацетиловые производные. Гидразиновая группа изоникотинового гидразина также ацетируется, и у человека ацетиловое производное является основным метаболитом. Алифатические и фенилзамещенные алифатические амины не ацетируются, хотя гистамин в незначительной степени ацетируется в N²'-ацетилгистамин. В отношении ацетилирования гидроксильных групп (ср. ацетилхолин) и тиоловых групп (ср. ацетилкоэнзим А) чужеродных соединений ничего неизвестно.

Ацетилирование обычно считают функцией печени, однако у кроликов ацетилирование сульфаниламида и парааминобензойной кислоты происходит в клетках ретикулоэндотелия, а не в клетках печени^(144a). Кроме того, ацетилирование происходит в ретикулоэндотелиальных клетках селезенки и легких^(144a) и в слизистой желудочно-кишечного тракта⁽¹⁵⁸⁾.





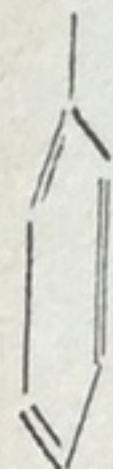
Ариламины и N⁴-аминогруппы сульфамидов у собак не ацетируются, по-видимому, потому, что печень и почки собак содержат ингибитор ариламинацетиловой трансферазы⁽²¹⁷⁾. Однако у собак N¹-сульфамидная группа сульфаниламидов и фенилцистеиновые производные могут ацетилироваться в меркаптуровые кислоты.

В организме животного имеются другие эндогенные производные ацилкоэнзима А (например, сукцинил-коэнзим А), и поэтому удивительно, что многие другие ациловые производные ароматических аминов *in vivo* не встречаются. Однако было продемонстрировано образование сукцинилсульфаниламида *in vitro*, а 2-формамидо-1-нафтил-гидросульфат встречается в моче крыс и собак в виде метаболита 2-нафтиламина⁽³²⁾.

Деацетилирование. Ферменты, которые гидролизуют ацетанилид и N⁴-ацетилированные сульфамиды, обнаружены в печени и почках многих видов животных. Установлено также, что происходит деацетилирование N-окси-2-ацетамидофлюорена (производного N-ацетилгидроксиламина)^(145a). Наблюдаются значительные видовые различия в активности деацетилазы. В печени собак отмечаются высокая активность ароматической деацетилазы и незначительная активность алифатической деацетилазы, в то время как в печени кроликов — наоборот. Высокая активность деацетилазы наблюдается также в почках цыплят, так что выделение ацетилированных конъюгатов зависит от конкуренции между печеночным ацетилированием и почечным деацетилированием.

Пептидная конъюгация. Конъюгация с глицином и другими аминокислотами является характерной метаболической

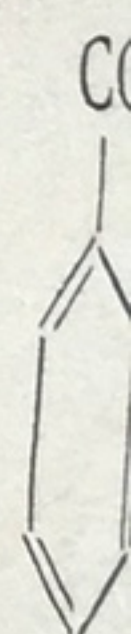
реакцией ароматической кислоты
вестны как «гидролиз»
CONHCH₂CO



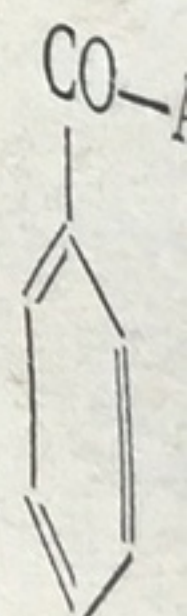
Гиппуровая
кислота

Замещенные
уксусная кислота
ная кислота) и
левая кислота)
тические карбо

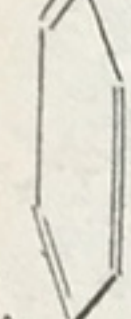
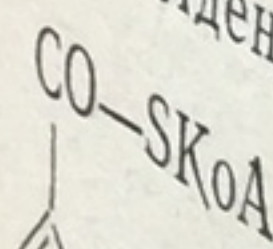
Механизм по
нии коэнзим-А-
осуществляется



Бензой
кислота



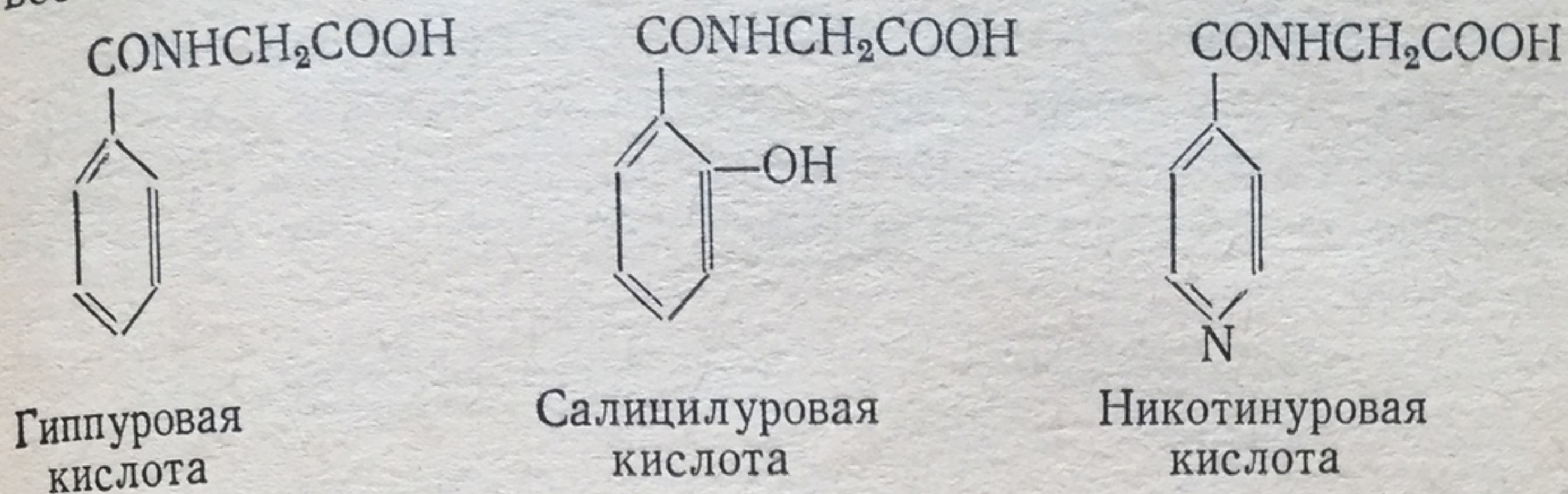
Аденилбе



Бензоил-коэнзим А

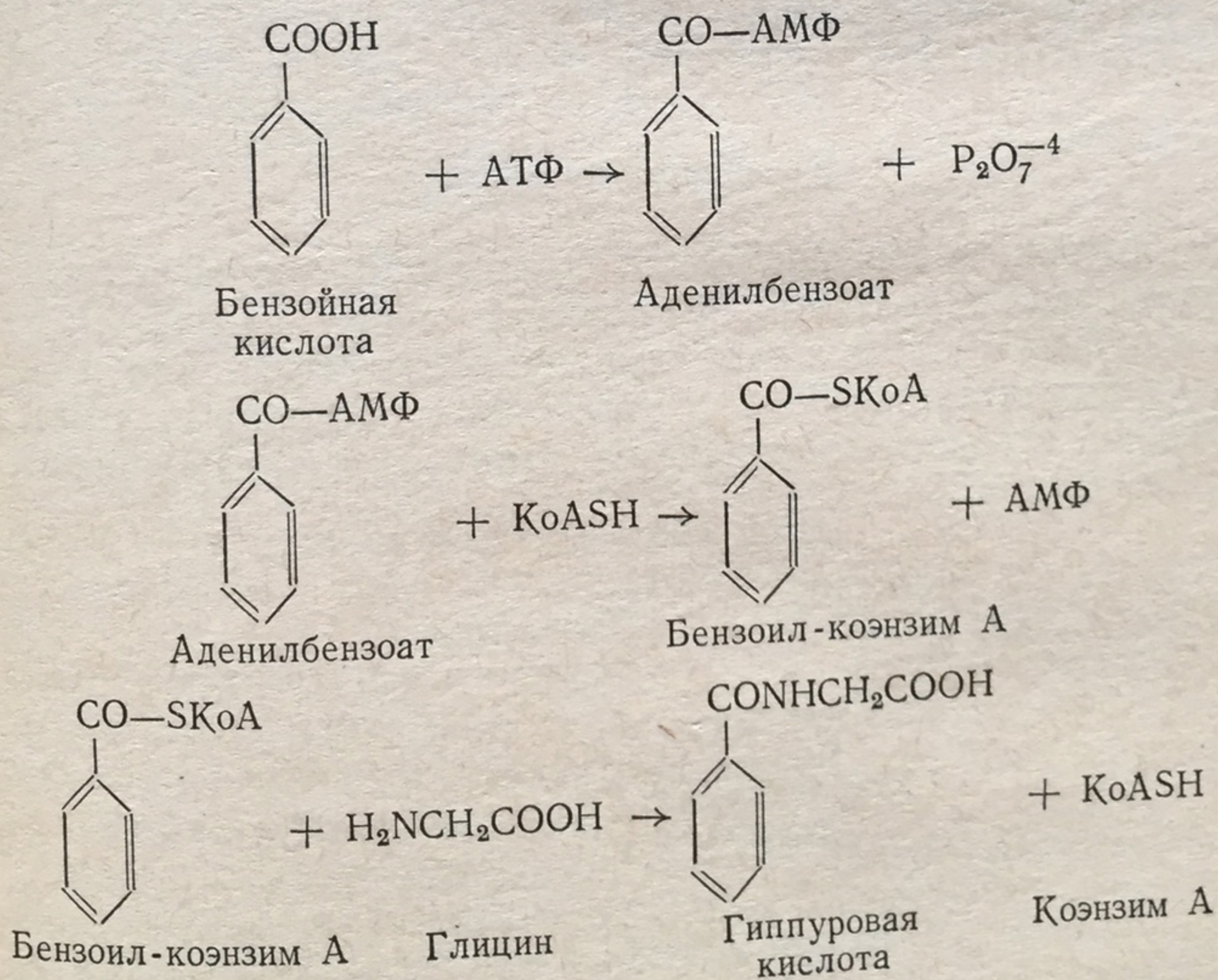
Хотя глицин
участвует в пепт

реакцией ароматических карбоновых кислот, таких, как бензойная кислота, замещенные бензойные кислоты и гетероциклические карбоновые кислоты. Глициновые конъюгаты известны как «гиппуровые кислоты».



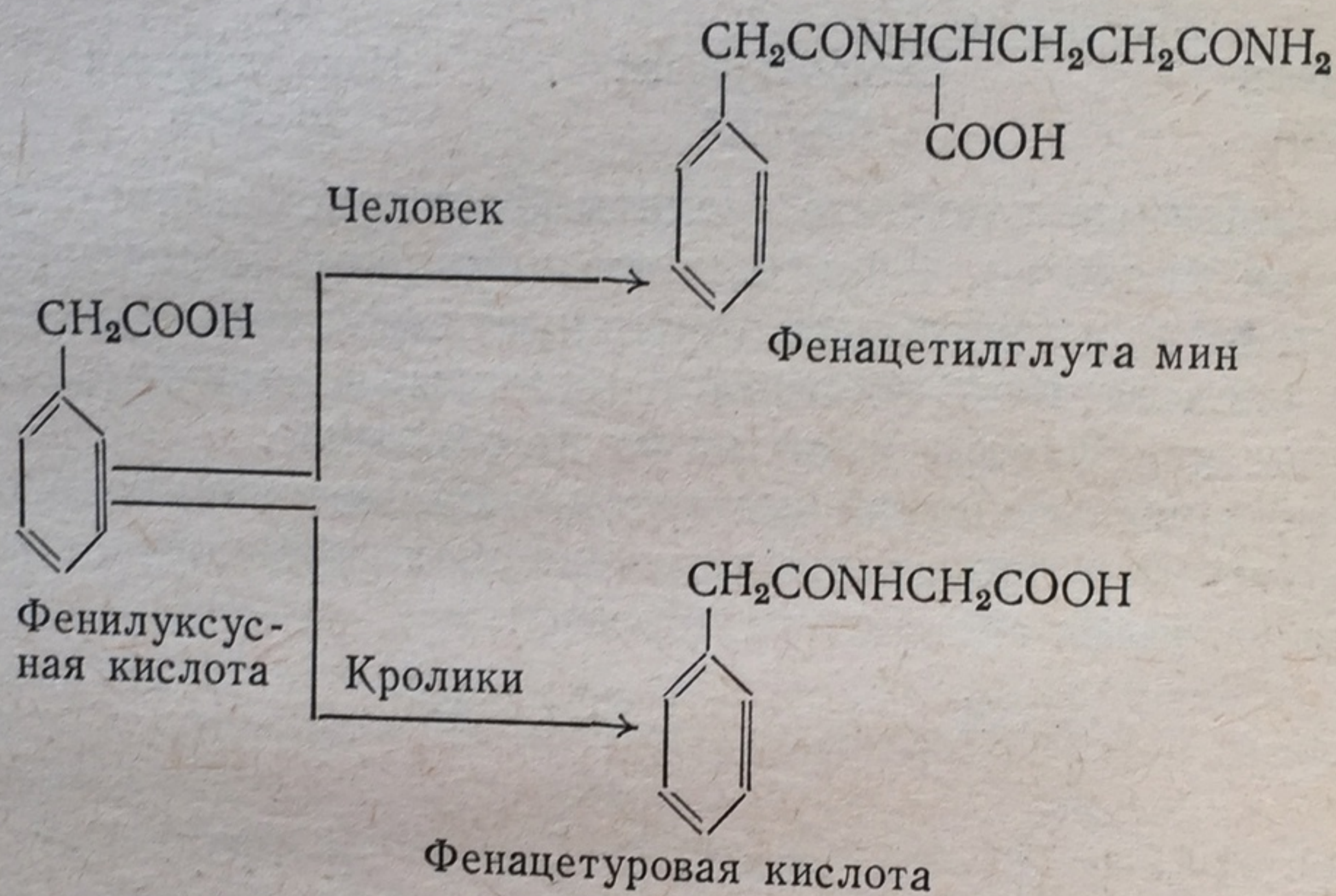
Замещенные уксусные кислоты (фенилуксусная и индолилуксусная кислоты), β-замещенные акриловые кислоты (коричная кислота) и некоторые природные стероидные кислоты (холевая кислота) тоже образуют глициновые конъюгаты, а алифатические карбоновые кислоты их не образуют.

Механизм пептидной конъюгации заключается в образовании коэнзим-А-производных чужеродных карбоновых кислот и осуществляется следующим образом:

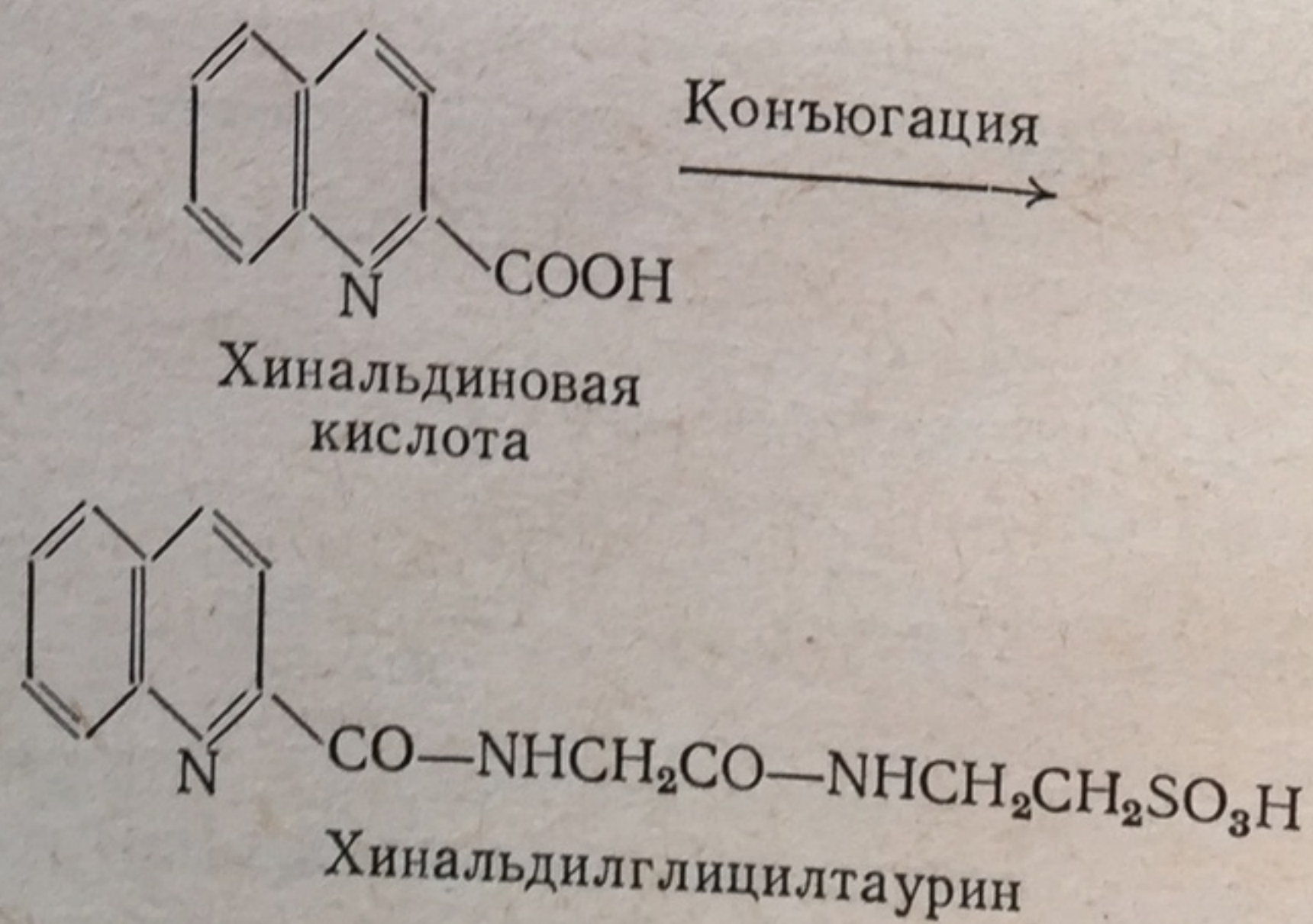


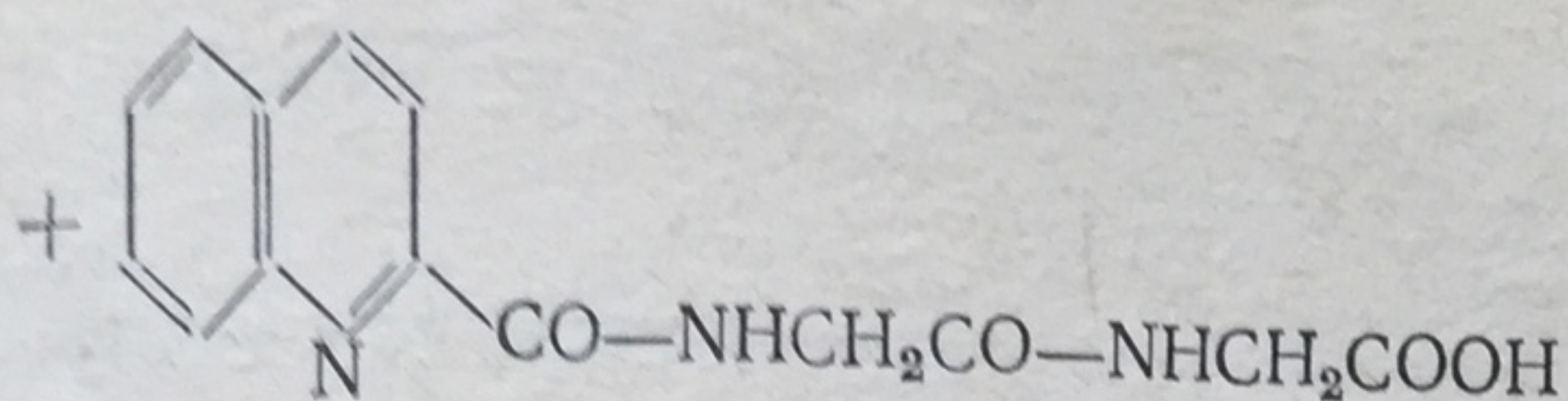
Хотя глицин является аминокислотой, которая чаще всего участвует в пептидной конъюгации у млекопитающих, у чело-

века и некоторых приматов глутаминовая конъюгация осуществляется с помощью фенилуксусной кислоты. Однако замещенные фенилуксусные кислоты образуют глициновые конъюгаты. Индол-3-уксусная кислота тоже образует глутаминовый конъюгат в организме человека и других приматов. Кроме того, считают, что у людей, крыс, кроликов и цыплят парааминосалициловая кислота конъюгируется с глутамином. Глутамин, необходимый для этих конъюгаций, синтезируется из «утильного» азота.



У других видов пептидная конъюгация осуществляется другими аминокислотами. У кошек с мочой выделяется хи-нальдиновая кислота в виде хинальдиглицилглицина и хинальдиглицилтаурина⁽¹⁹⁰⁾. У рептилий и некоторых птиц в пептидной конъюгации участвует орнитин, а у антропоидов — аргинин (стр. 158).





Хинальдиглицилглицин

ГЛЮТАТИОН

Чужеродные алифатические и ароматические соединения могут конъюгироваться с глутатионом, образуя S-алкил- и S-арилглутатионы, цистеины и, в конце концов, меркаптуровые кислоты. Имеется два основных типа этих конъюгатов, а именно глутатионовые конъюгаты ароматических углеводородов и глутатионовые конъюгаты, в которых соединение с коферментом осуществляется посредством замещения лабильных атомов галогена, нитро- или сульфамидных групп.

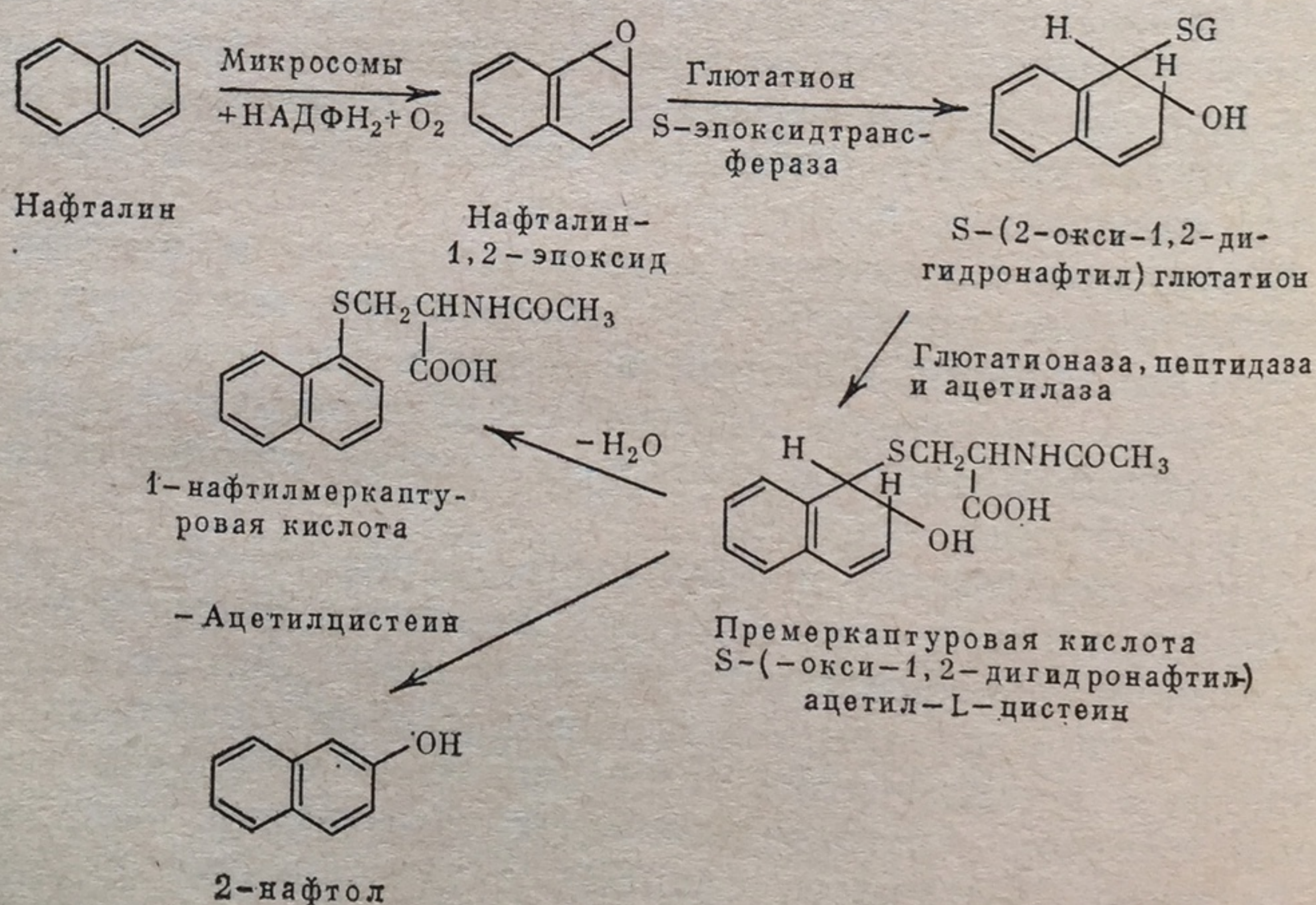
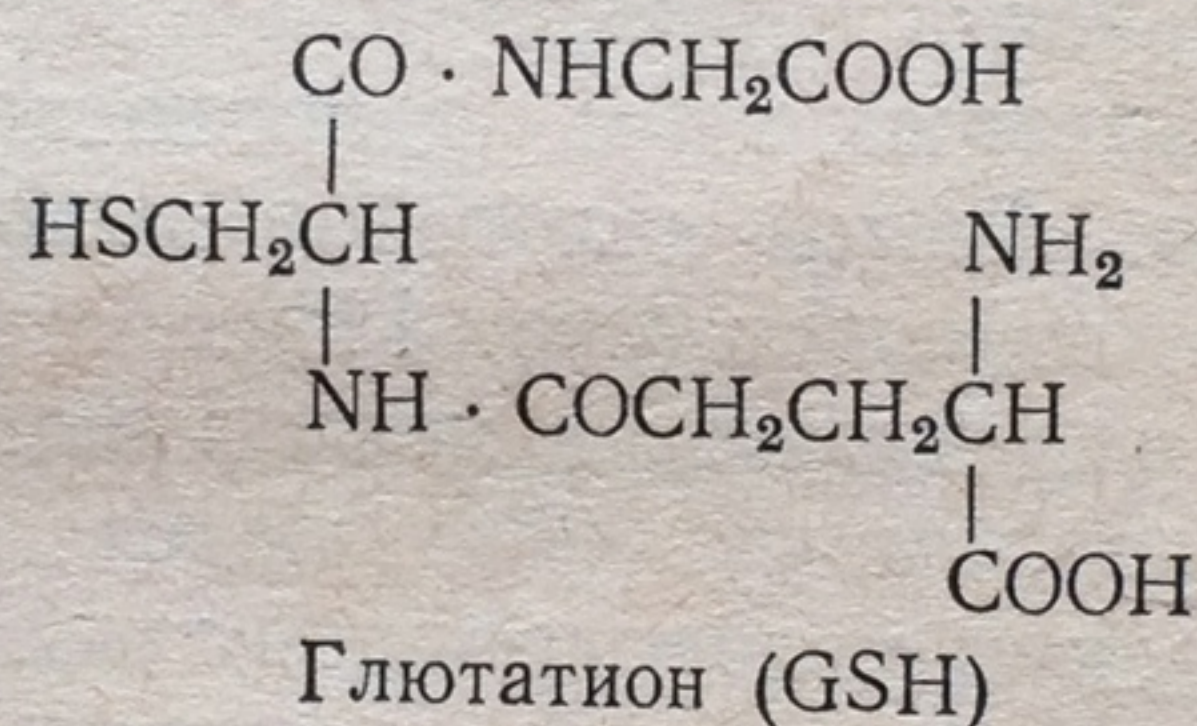
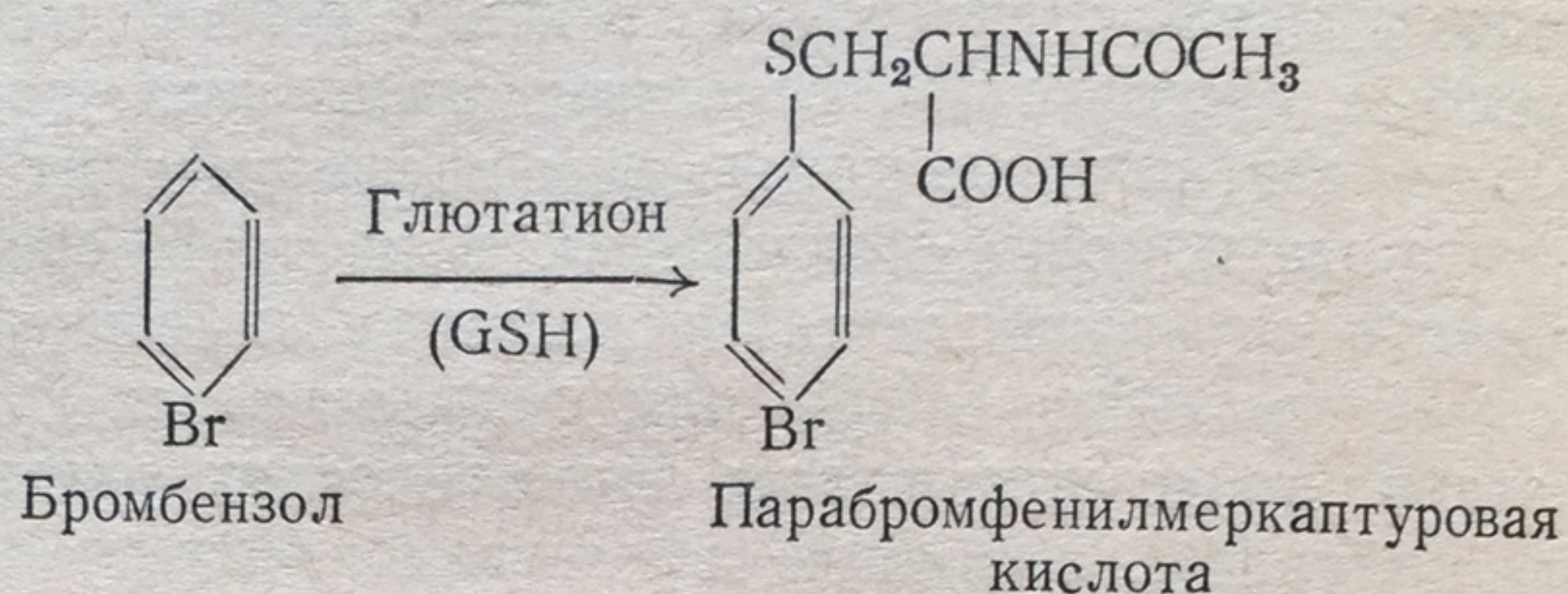
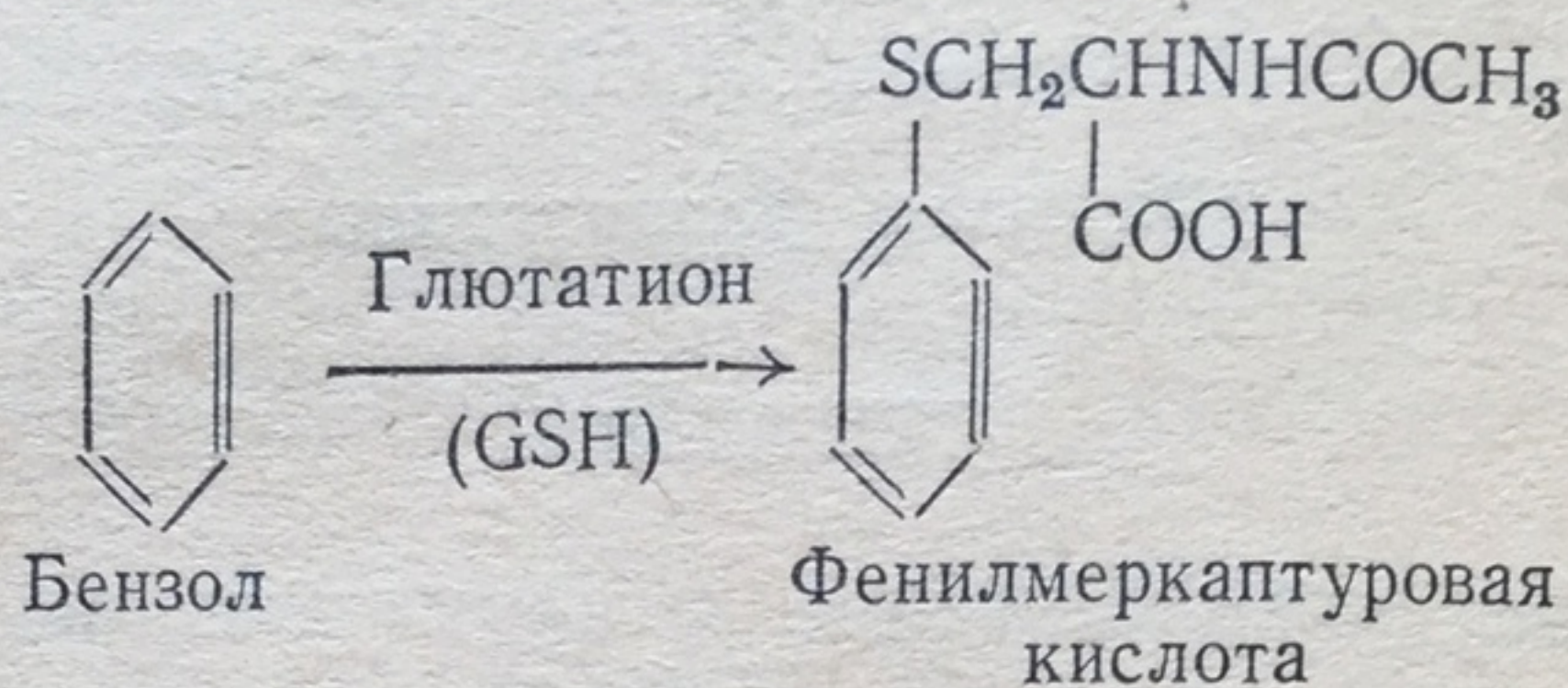
Глутатионовые конъюгаты ароматических углеводородов. Бензол, нафталин, антрацен и моногалогенизированные бензолы метаболизируются в меркаптуровые кислоты, являющиеся конъюгатами, в которых атом водорода замещен L-ацетилцистеиновой частью. Атомы галогенов моногалогенизированных бензолов не замещаются (стр. 112).

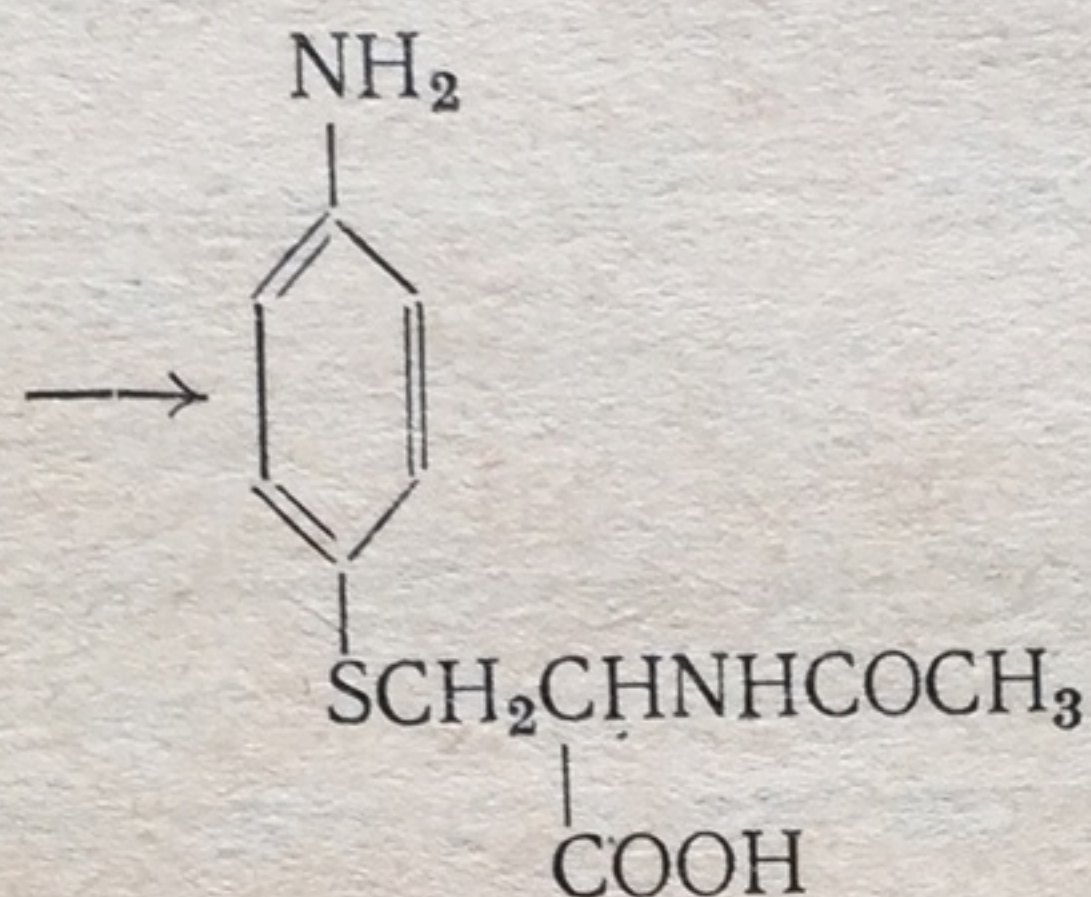
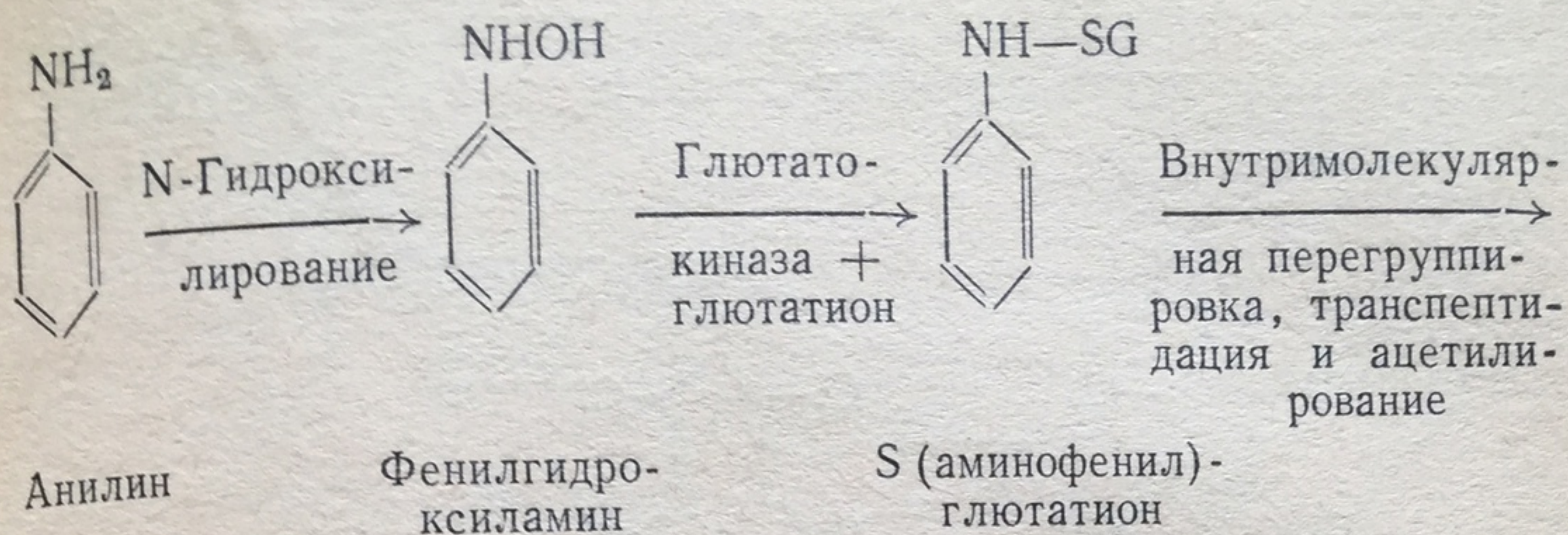
Эти конъюгаты выделяются в мочу в виде премеркаптуровых кислот и, по-видимому, образуются путем конъюгации эпоксида ароматических углеводородов с глутатионом⁽³⁹⁾. Глутатионовый конъюгат превращается затем в соответствующее L-цистеиновое производное, которое, наконец, ацетируется, образуя премеркаптуровую кислоту. Премеркаптуровые кислоты при обработке минеральными кислотами образуют меркаптуровую кислоту (отщепляя молекулы воды) и фенолы (путем отщепления N-ацетилцистеина).

Конъюгаты глутатиона (цистеинилглицин и цистеин — промежуточные продукты при образовании меркаптуровых кислот) выделяются, в частности, в желчь в виде метаболитов иодобензола, нафталина, пирена⁽³⁵⁾, бензантрацена⁽³⁶⁾, сульфобромфталейна (СБФ)⁽⁶⁷⁾ и других соединений, которые образуют меркаптуровые кислоты.

Следы аминафенил- и аминафтил-меркаптуровых кислот обнаружены в моче крыс и других животных, которым вводились анилин и 2-нафтиламин соответственно⁽³³⁾. Эти аминарил-меркаптуровые кислоты аналогичным образом могут быть превращены в ароматические углеводородные конъюгаты путем взаимодействия гидроксиламиновых соединений или промежуточных N-оксидов (стр. 58) с глутатионом с после-

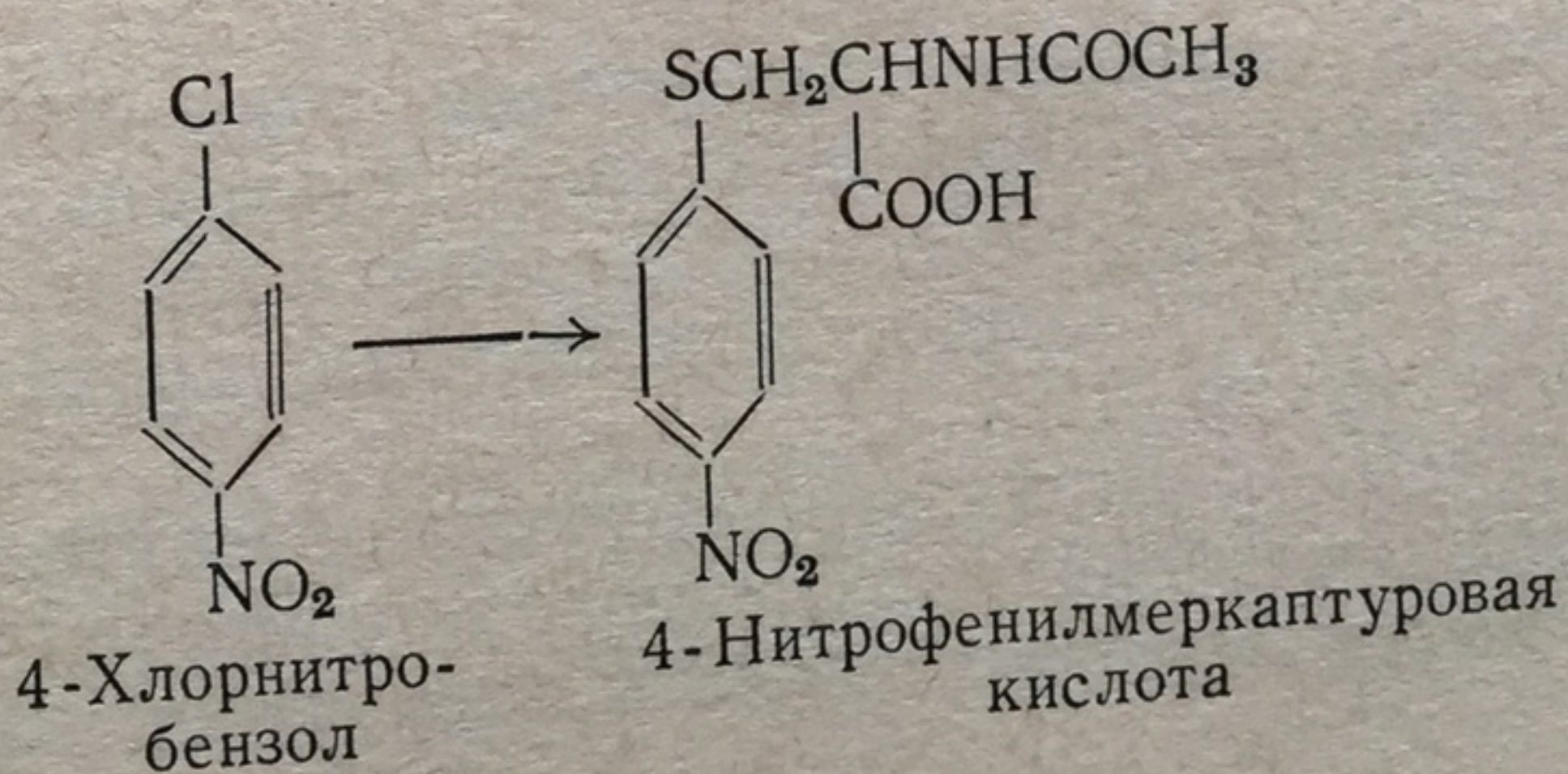
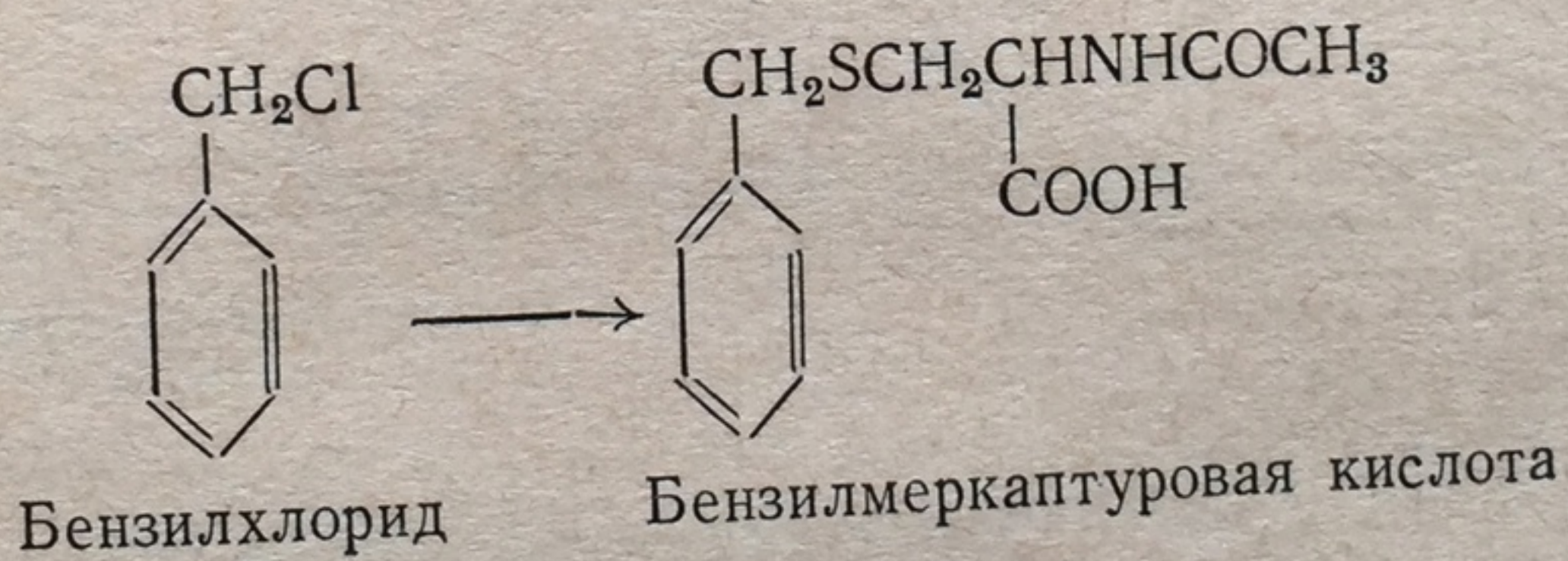
дующей внутримолекулярной перегруппировкой, транспептидацией и ацелированием.



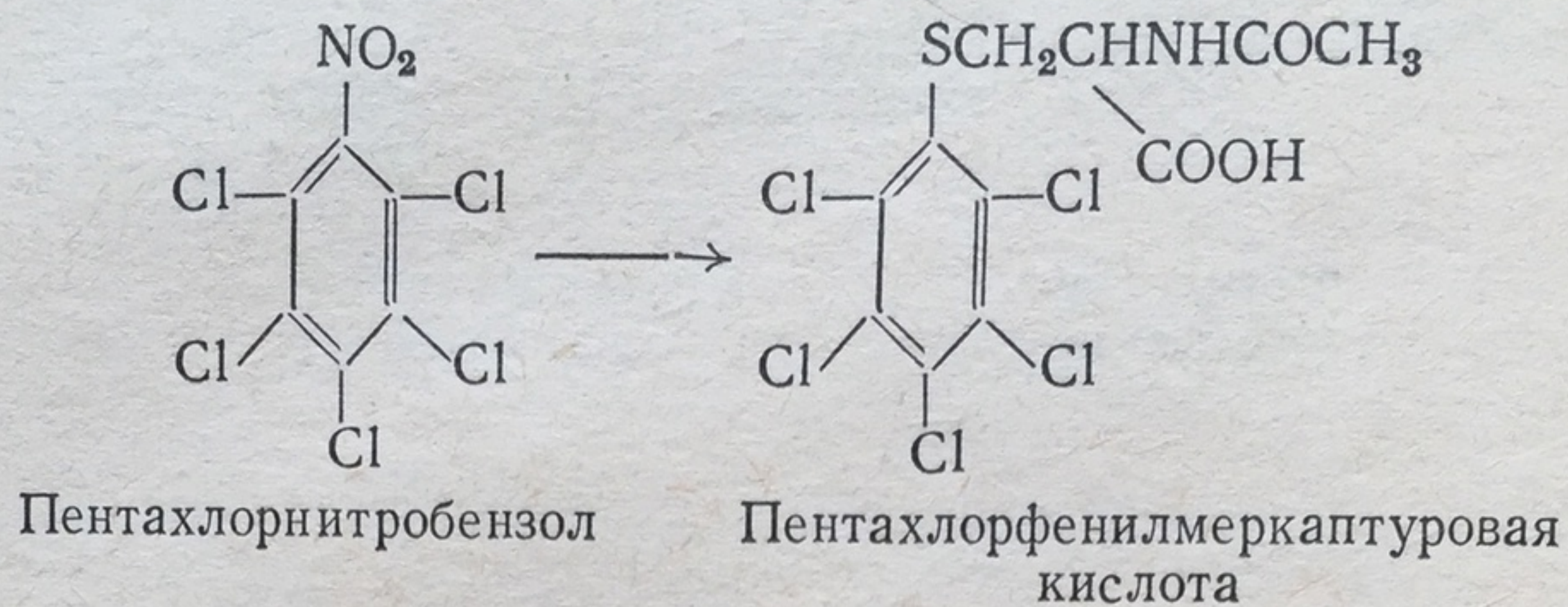


Парааминофенилмеркаптуровая кислота

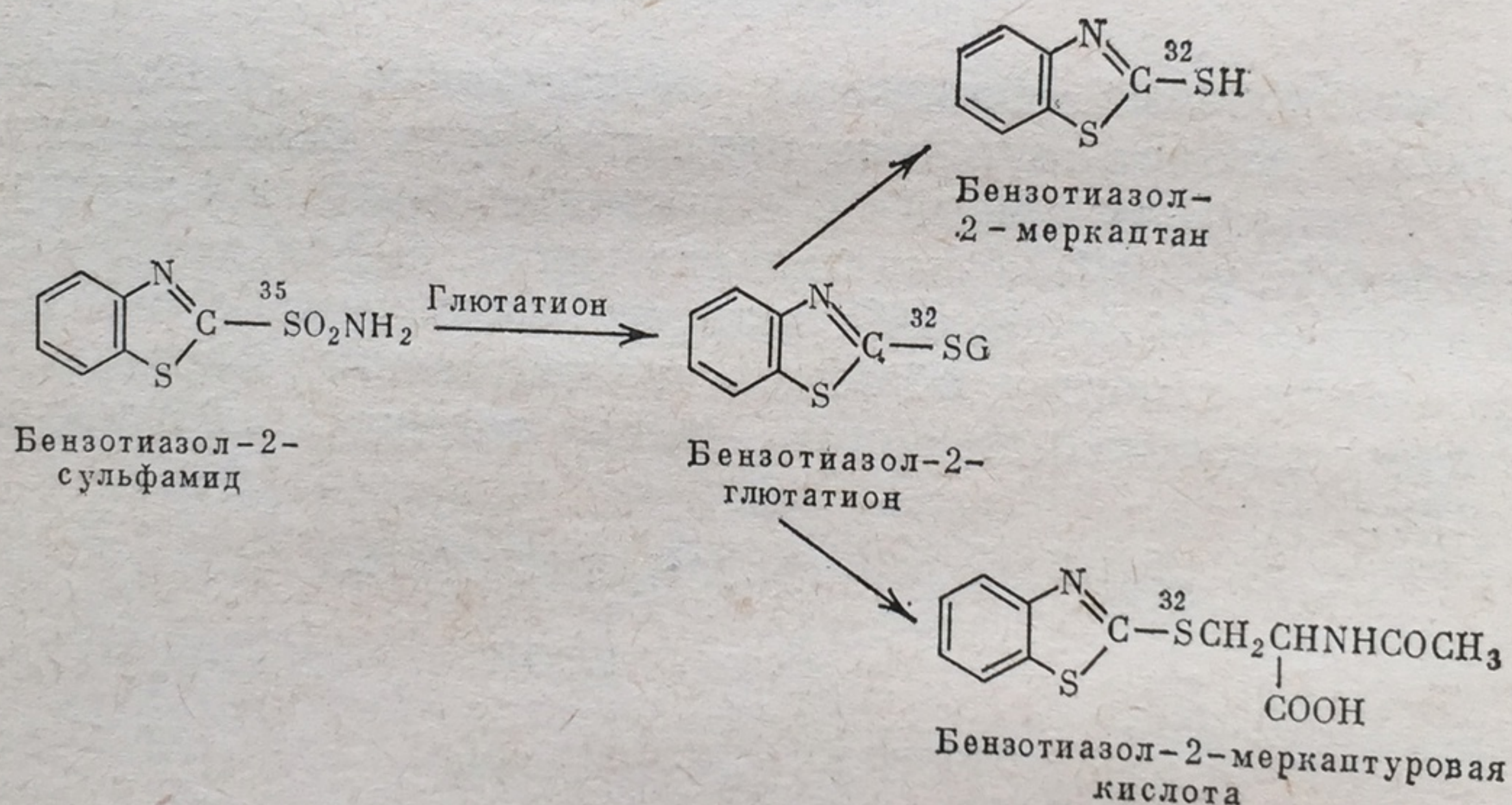
Глютатионовые конъюгаты, образованные замещением лабильных атомов галогенов или нитрогрупп. Бензилхлорид, 1- и 2-менафтилхлориды⁽¹⁷⁴⁾, 4-хлорнитробензол, 2,4-дихлорнитробензол, γ -2,3,4,5,6-пентахлорциклогексан-1-ен, метаболит инсектицида гаммексана⁽³⁰²⁾ и другие соединения с лабильным атомом галогена образуют меркаптуровые кислоты, в которых L-ацетилцистеиновая часть замещает лабильный галоген.



Ацетилцистеин аналогичным образом замещает лабильную нитрогруппу у пентахлорнитробензола и 2,3,5,6-тетрахлорнитробензола.



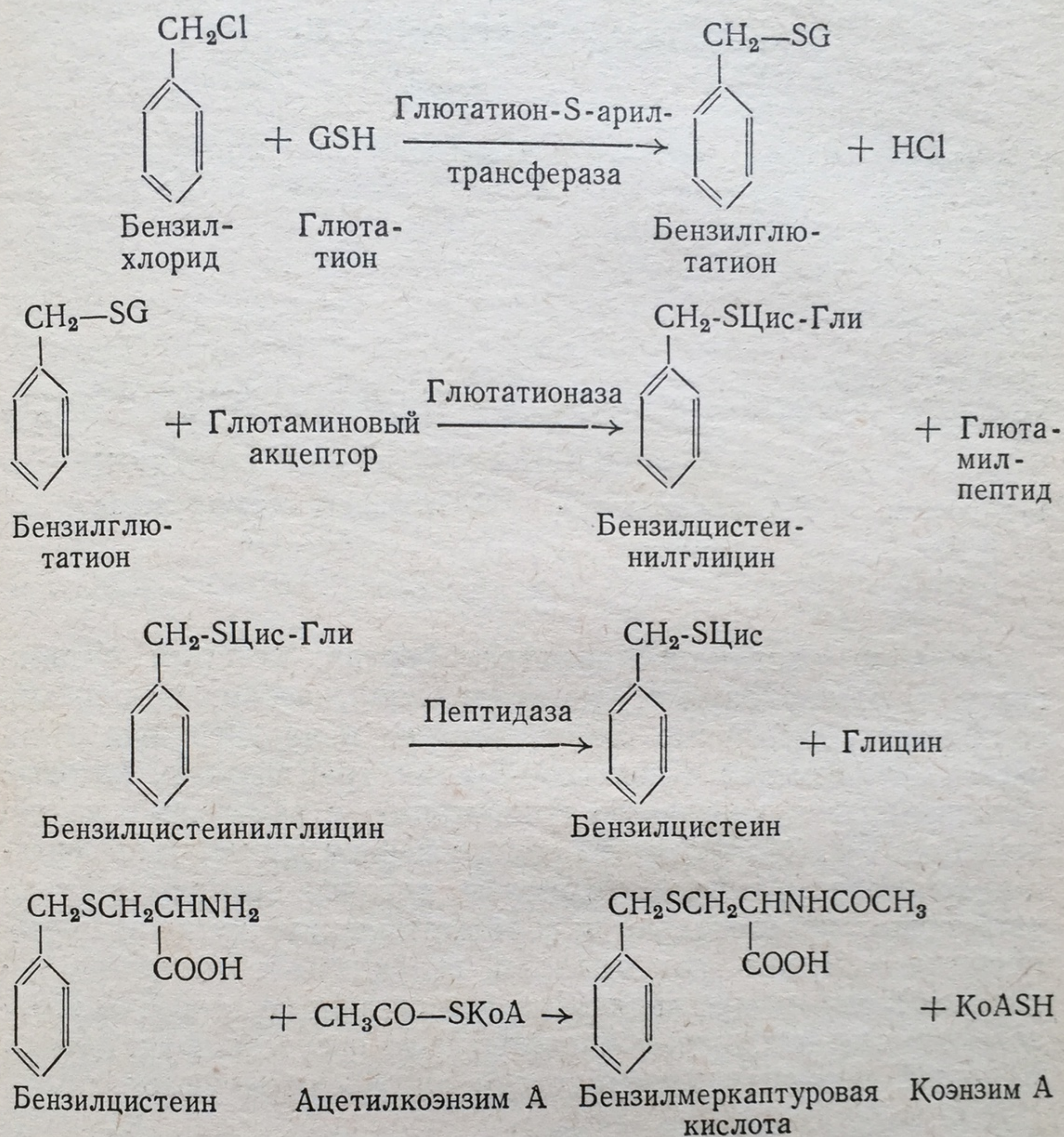
Бензотиазол-2-сульфамид метаболизируется у крыс с образованием меркаптуровой кислоты и меркаптана, а конъюгация с глутатионом осуществляется замещением сульфамидной группы⁽⁶⁶⁾.



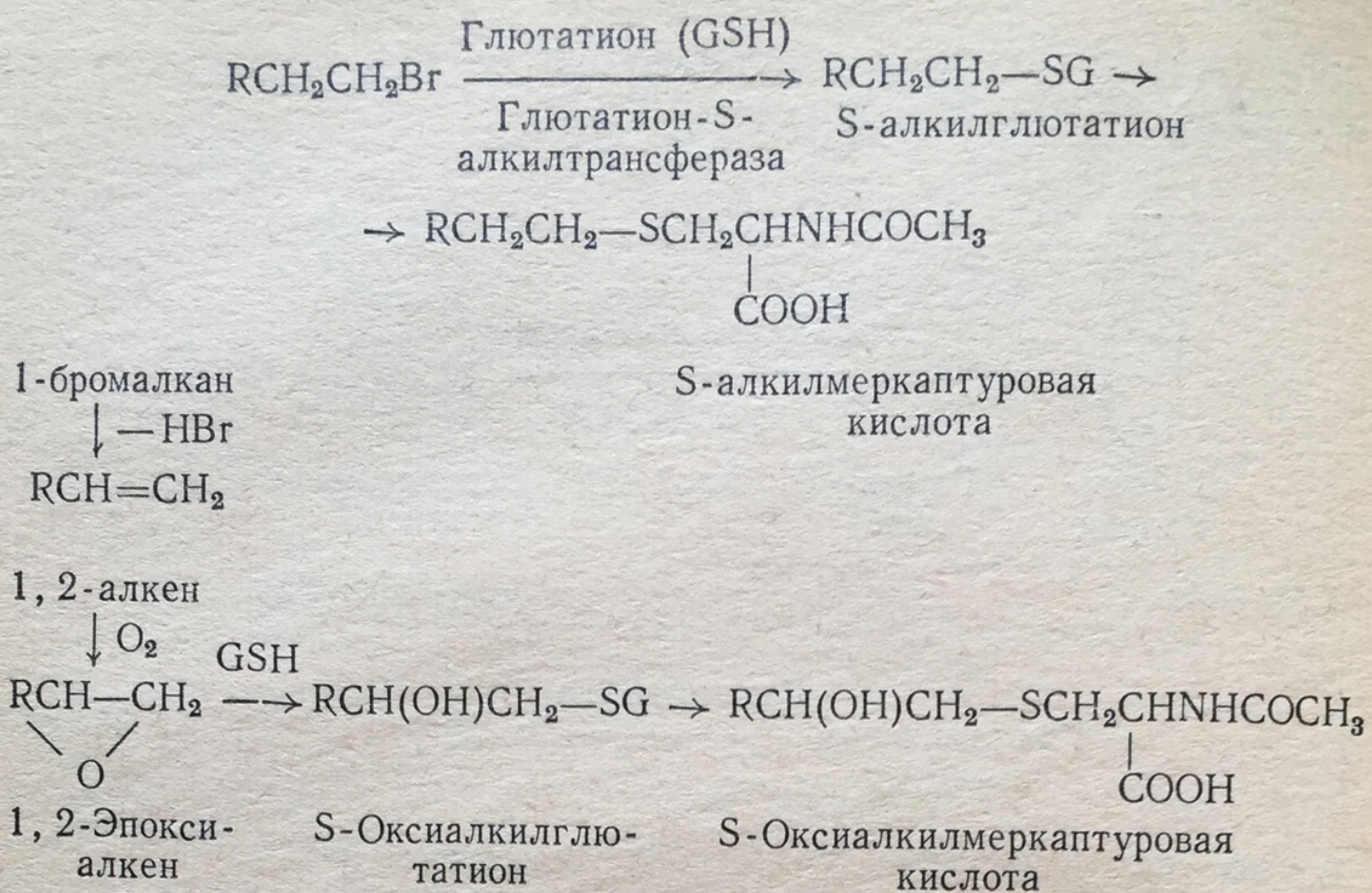
Возможный механизм образования этих меркаптуровых кислот заключается в первоначальной конъюгации с глутатионом и в последующем превращении этого конъюгата в цистеинилглицин, цистеин и ацетилцистеиновые производные, как это показано на стр. 115.

Ряд галогено- и нитроалканов также образует меркаптуровые кислоты замещением атомов галогена или нитро-групп⁽⁴²⁾. Эти алкилмеркаптуровые кислоты, вероятно, образуются с

помощью механизма, аналогичного механизму биосинтеза бензилмеркаптуровой кислоты⁽¹³¹⁾.



Совсем недавно другой тип алифатической меркаптуровой кислоты — оксиалкилмеркаптуровые кислоты — были выделены в качестве метаболитов бромалканов⁽¹⁵⁾. Предполагают, что они образуются путем дегалогенирования (первая стадия) с образованием алкена, который затем превращается в эпоксид⁽¹⁸³⁾. Последний может затем взаимодействовать с глютатионом посредством реакции, аналогичной той, по которой, как считают, образуется нафталиновый эпоксид. Поэтому существуют два следующих пути биосинтеза меркаптуровых кислот из бромалканов:

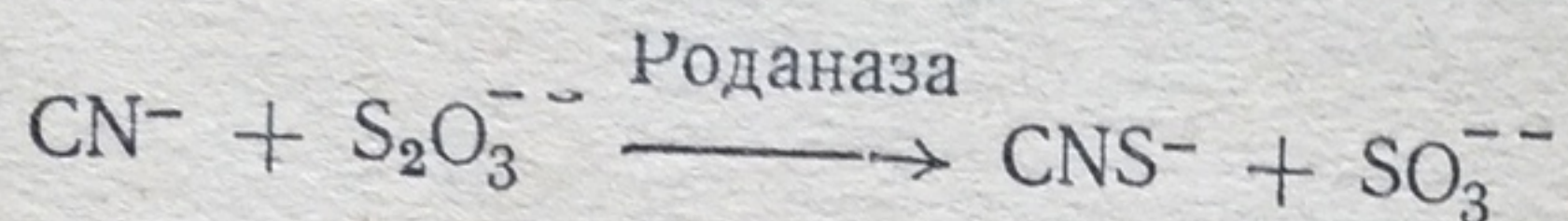


Фермент глютатион-S-арилтрансфераза, который катализирует глютатионовую конъюгацию ароматических соединений, содержащих лабильные атомы галогена и нитрогруппы, отличается от фермента глютатион-S-алкилтрансферазы, который катализирует аналогичную конъюгацию с галогено- и нитроалканами⁽¹⁵⁰⁾. Оба фермента обнаружены в растворимой фракции гомогенатов печени. Ферменты, которые превращают глютатионовые производные в соответствующие меркаптуровые кислоты, а именно глютатионазы, пептидазы и ацетилазы, находятся в печени и почках. Морские свинки не способны образовывать меркаптуровые кислоты из-за отсутствия ацетилазы. У людей меркаптуровые кислоты также образуются плохо.

НЕИЗВЕСТНЫЕ КОФЕРМЕНТЫ

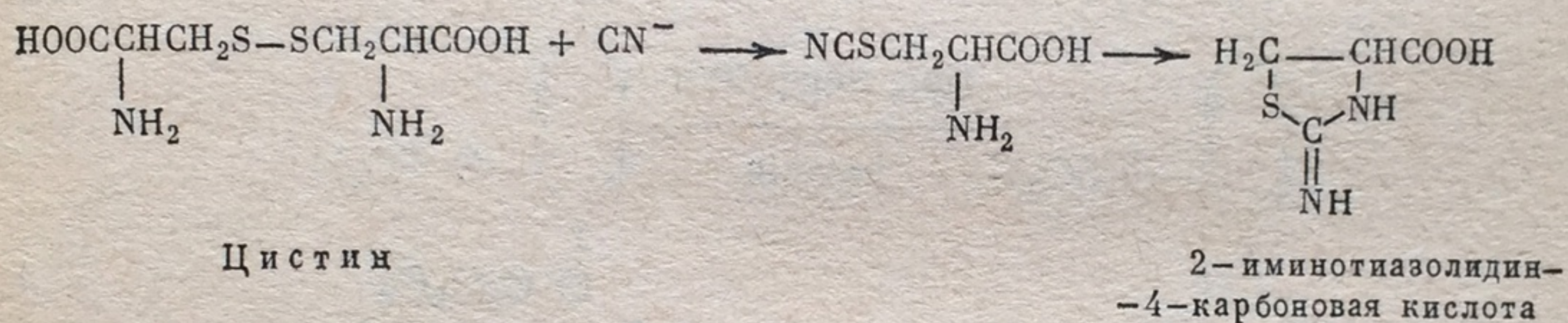
Тиоцианатная конъюгация. Ион неорганического цианида конъюгируется с серой, образуя тиоцианат (роданид). Эта реакция, однако, не протекает с органическими нитрилами. Конъюгация катализируется ферментом роданазой, которая широко распространена в большинстве тканей животных (кроме крови), причем печень особенно активна в этом отношении. Источником серы для конъюгации, по-видимому, не является ни тиосульфат, ни цистеин. Ни цистеин, ни глютатион не могут выступать в качестве донора серы. Тиоцианатная конъю-

гация является в полном смысле слова реакцией дезинтоксикации, которая сопровождается снижением токсичности в 200 раз.



Роданаза способна дезинтоксицировать лишь ограниченное количество цианида, такое же, какое образуется при нормальном метаболизме. Тиоцианат также превращается снова в цианид *in vivo*, но не с помощью роданазы, а посредством каталитического действия другого фермента — тиоцианатоксидазы, которая обнаружена только в эритроците.

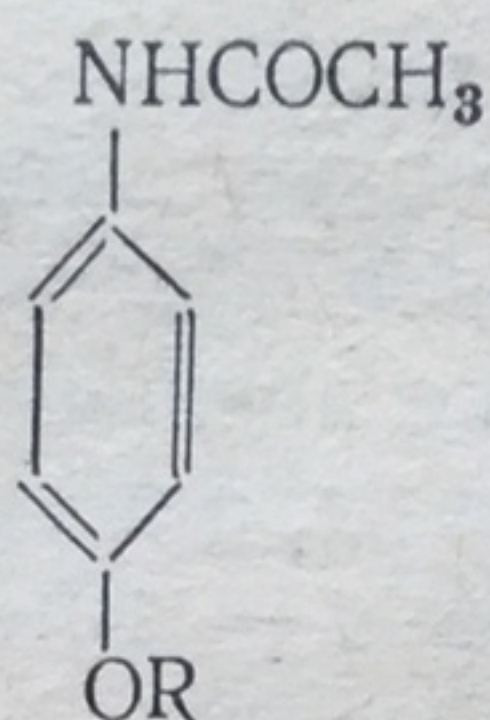
Цианид, кроме того, дезинтоксицируется другим, второстепенным путем, в котором он и конъюгируется с цистеином, образуя 2-аминотиазолидин-4-карбоновую кислоту, выделяющуюся с мочой.



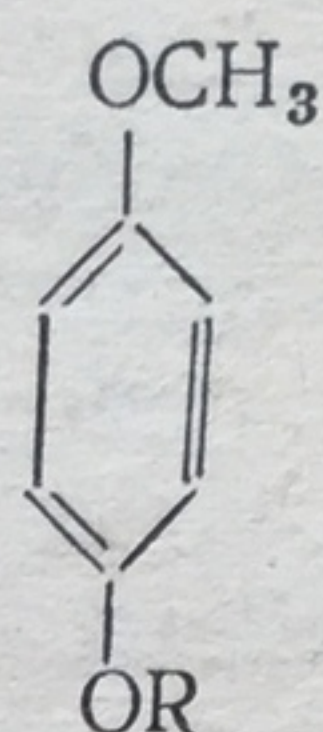
Другим механизмом дезинтоксикации, использующим серу, является образование нерастворимых сульфидов ионов некоторых тяжелых металлов, которое отмечается у некоторых животных.

Двойная конъюгация. Если молекула имеет две или более функциональные группы, то обычно конъюгируется только одна группа. Например, у кроликов параоксибензойная кислота образует конъюгаты с глицином или глюкуроновой кислотой по карбоксильной группе или с глюкуроновой кислотой или сульфатом по гидроксильной группе, хотя у собак выделяется небольшое количество диглюкуронида. Двойные конъюгаты образуются легче, если конъюгация по одной функциональной группе не увеличивает полярность молекулы настолько, чтобы вызвать быстрое выделение. Ацетаминофенолы и оксизониды, например, снова конъюгируются с глюкуроновой кислотой или сульфатом. Если предотвратить быстрое выделение конъюгата почками, то дальнейшая конъюгация более вероятна; перфузия изолированной печени крысы нитрокатехолсульфатом сопровождается образованием двойного конъюгата — 2-глюкуронозидо-5-нитрофенилсульфата^(126 а).

Фенолтетрабромфталейнмоносульфат обычно образует и с глюкуроновой кислотой, и с глутатионом двойной конъюгат, который у крыс выделяется в желчь.

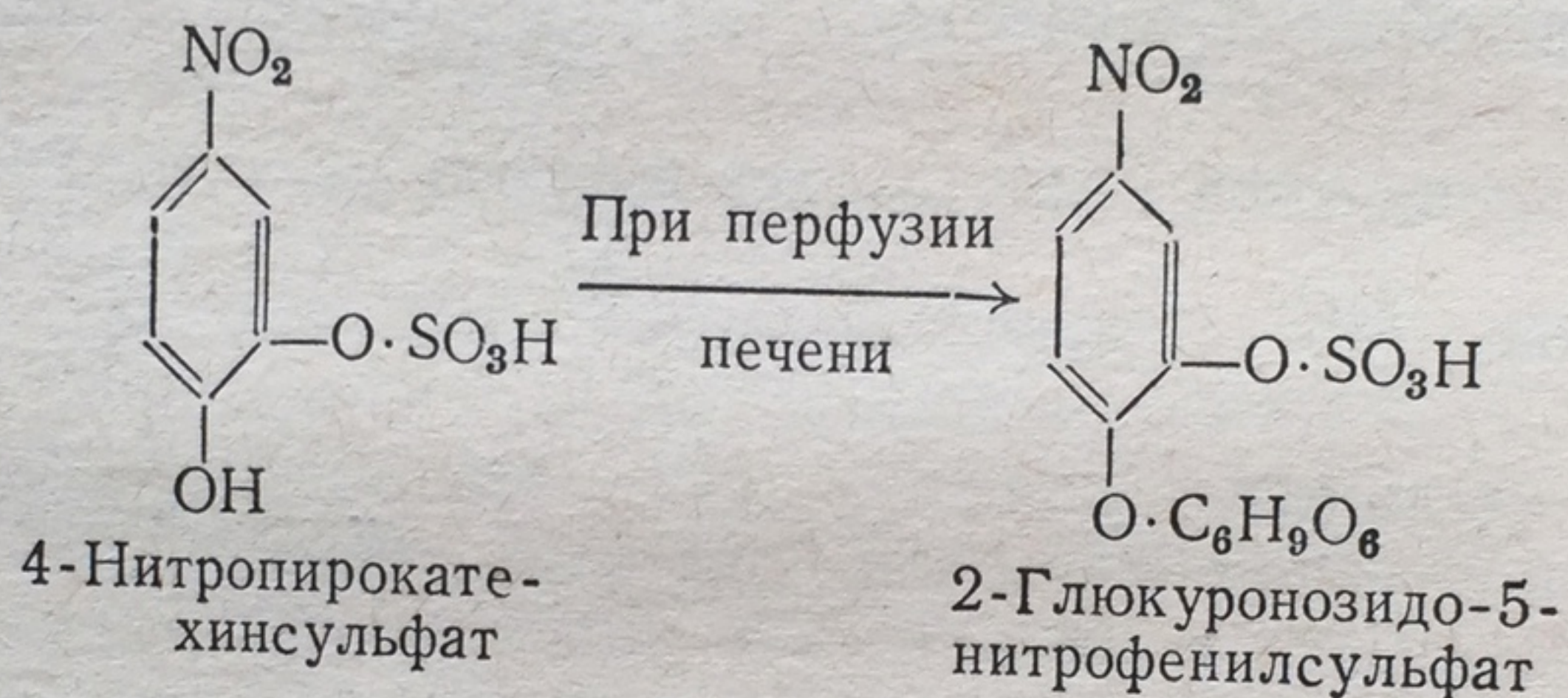


Параацетамидофенольные
конъюгаты

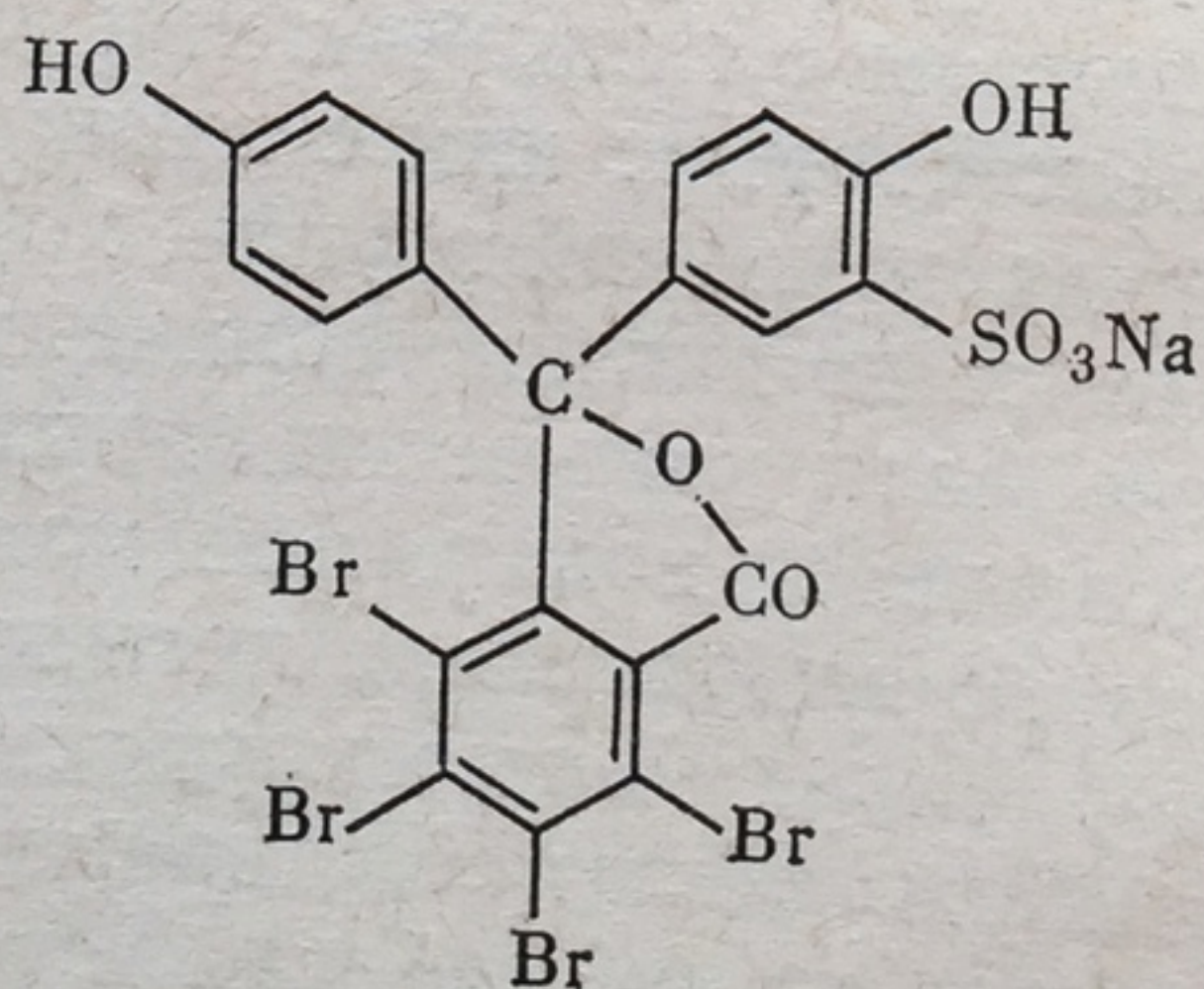


Параоксианизольные
конъюгаты

(где $R = C_6H_9O_6$ или SO_3H)



Этот глюкуронид, возможно, соединен с фенольной группой несulfированного кольца эфирной связи, так как фенолтетрабромфталейн-дисульфат (BSP) не образует подобного двойного конъюгата⁽¹⁸⁴⁾.



Фенолтетрабромфталейн-
моносульфат

Л и т е р а т у р а

- Axelrod J.* Demethylation and methylation of drugs and physiologically active compounds. Ist. Int. Pharmac. Meet., 1961, 6, 97—106.
- Boylard E. a. Booth J.* The metabolic fate and excretion of drugs. Ann. Rev. Pharmac., 1962, 2, 129—142.
- Gillette J. R.* Metabolism of drugs and other foreign compounds by enzymatic mechanisms. Fortschr. Arzneimitt. Forsch., 1963, 6, 13—73.
- Greenberg D. M.* Biological methylation. Adv. Enzymol., Interscience, New York, 1963, 25, 395—431.
- Roy A. B.* The synthesis and hydrolysis of sulphate esters, Adv. Enzymol., Interscience, New York, 1960, 22, 205—235.
- Williams R. T. a. Parke D. V.* The metabolic fate of drugs. Ann. Rev. Pharmac., 1964, 4, 85—114.

Глава 6

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Чужеродные соединения обычно метаболизируются несколькими различными путями, образуя множество метаболитов. Скорость, с которой протекает каждая из этих реакций, и их относительная важность зависят от многих факторов, в результате чего происходят изменения в картине метаболизма и возникают различия в токсичности. Эти факторы по своему происхождению могут быть генетическими, физиологическими или они могут быть связаны с окружающей средой. К генетическим факторам относятся видовые различия, которые рассматриваются в главе 7, и различия внутри одного вида, которые обсуждаются в настоящей главе. К физиологическим факторам, которые влияют на метаболизм, относятся возраст, пол, состояние питания, беременность и различные заболевания. К факторам окружающей среды относятся стресс из-за неблагоприятных условий, облучение ионизирующей радиацией и наличие других чужеродных соединений.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ВНУТРИВИДОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Различия в реакциях организма на лекарства часто вызваны генетически обусловленными дефектами ферментов, в результате чего происходят отклонения в картине метаболизма лекарств. Эта область науки известна как «фармакогенетика», и, помимо объяснения причин некоторых побочных токсичных воздействий лекарств, она дает новую методику для обнаружения генных локусов на хромосомах.

Образование глюкуронидов. У крыс Wistar породы Gunn билирубиновый глюкуронид не образуется и затруднено образование глюкуронидов ортоаминобензойной кислоты (сложноэфирный глюкуронид) и 4-метилумбеллиферона и ор-

тоаминофенола (эфирные глюкурониды). Однако у них образуются О-глюкуронид паранитрофенола^(330a) и N-глюкуронид анилина, из чего можно заключить, что у них отсутствуют не все глюкуронилтрансферазные ферменты.

У человека известно несколько генетических нарушений, связанных с уменьшенной глюкуронил-трансферазной активностью, например синдром Криглера—Найяра и синдром Джилберта. У больных с этими синдромами наблюдается угнетение образования билирубинового глюкуронида и как следствие снижение выделения билирубина. Таким образом, отсутствие глюкуронилтрансферазы может привести к хронической желтухе, которая особенно выражена у новорожденных, так как глюкуронидная конъюгация у детей обычно ниже, чем у взрослых. Когда у таких людей возникает необходимость дополнительно конъюгировать чужеродные соединения после принятия лекарств (например, салицилатов, хлорамфеникола, хлорпромазина и их метаболитов), может наступить желтуха мозговых ядер (повреждение мозга билирубином).

Ацетилирование. Противотуберкулезный препарат изоникотингидразид (изониазид) дезактивируется ацетилированием; установлено, что у некоторых людей этот медикамент ацетилируется с меньшей скоростью, чем нормально. У таких людей обычно наблюдается высокое содержание изониазида в плазме, и как следствие этого они более восприимчивы к его противотуберкулезному действию, но они также более чувствительны к побочному токсическому воздействию препарата. Медленное дезактивирование изониазида наблюдается примерно у 50% жителей Кавказа и негров и лишь у 10% японцев и эскимосов.

Скорость ацетилирования изониазида генетически определена уровнем активности печеночной ацетилтрансферазы. У людей, у которых изониазид дезактивируется медленно, обычно медленно ацетилируется сульфамезатин, однако как у тех, у кого эти лекарства дезактивируются медленно, так и у тех, у кого они дезактивируются быстро, сульфаниламид ацетилируется с одинаковой скоростью. На основании этих наблюдений можно заключить, что изониазид и сульфамезатин ацетилируются ферментом, отличным от фермента, который ацетилирует сульфаниламид⁽²⁵⁹⁾.

Ацетилирование замещенных препаратов гидразина, гидралазина и фенелзина у людей также является полиморфным, в то время как ацетилирование парааминосалициловой кислоты (ПАСК), аналогично ацетилированию сульфаниламида, является мономорфным⁽²⁷¹⁾. Полиморфизм также наблюдается в

скорости ацетилирования изониазида и сульфадиазина у кроликов.

Микросомальное гидроксилирование. У различных пород крыс были обнаружены различия в скорости метаболизма гексобарбитала, аминоантипирина и петидина, причем было установлено, что максимальная скорость метаболизма соответствует наивысшему содержанию микросомального белка печени⁽³⁰⁰⁾. Подобные отличия в печеночном метаболизме лекарств наблюдались у различных пород кроликов, которые, кроме того, по-разному реагировали на предварительное введение фенобарбитона⁽⁷²⁾. Степень метаболизма 2-нафтиламина в 2-амино-1-нафтол и в его конъюгаты различна у разных пород мышей и коррелируется со степенью химической канцерогенности⁽⁹³⁾.

Гидролиз сложных эфиров. Некоторые виды кроликов могут без вреда для себя переносить атропин в количествах, которые являются летальными для других пород и для человека. У этих невосприимчивых кроликов данный алкалоид быстро гидролизуется благодаря наличию в их печени и плазме атропинэстеразы, которая отсутствует у кроликов, чувствительных к атропину.

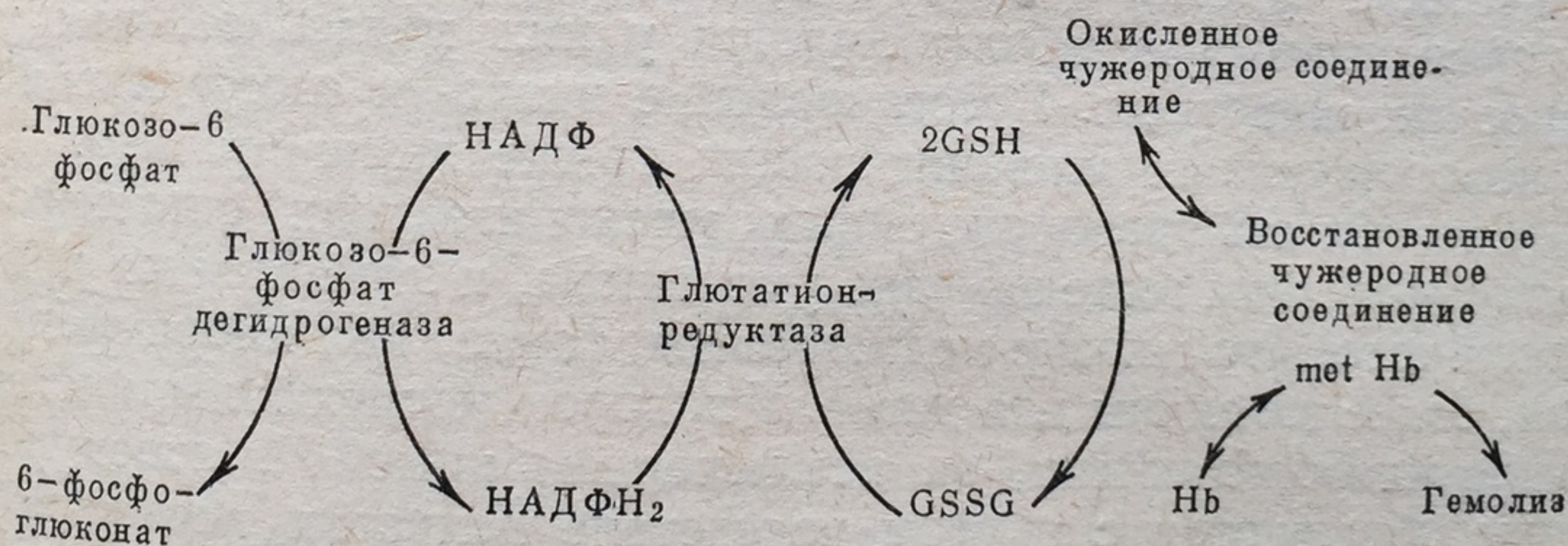
У человека обнаружена генетическая разновидность другой эстеразы, псевдохолинэстеразы. Сукцинилхолин (суксаметоний) — мышечный релаксант — в норме быстро дезактивируется псевдохолинэстеразой плазмы. Аномально низкая активность псевдохолинэстеразы может продлить действие этого препарата, что может привести к апноэ. Известно несколько различных типов этого фермента, образование которых управляется по крайней мере четырьмя аллельными генами, а именно нормальным геном, геном для атипичного дибукаинустойчивого фермента, геном для фторидустойчивого фермента и рецессивным геном, который приводит к полному отсутствию этой ферментной активности⁽²⁷¹⁾.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. У некоторых людей противомаларийный препарат примахин вызывает гемолитическую анемию, что связано с дефицитом эритроцитарного фермента — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Гемолиз также возникает в связи с приемом некоторых других чужеродных соединений, таких, как памахин, нитрофурантоин, фенилгидразин и нафталин. Конские бобы (*Vicia faba*) содержат пиримидины: девицин (2,4-диамино-5,6-диоксипиримидин) и изоурамил (4-амино-2,5,6-триоксипиримидин), которые также вызывают гемолиз при съедании бобов — состояние, известное как фавизм^(24a). Таким образом, из-за нехватки одного этого фермента несколь-

ко разных соединений оказывают одинаковый токсический эффект. Этот генетический дефект часто встречается у негров, евреев негерманского происхождения, жителей Сардинии и значительно реже у жителей Кавказа. Более того, этот дефект встречается во многих областях мира, в которых малярия является эндемической, и связан с наследственной невосприимчивостью к малярийному плазмодию *Plasmodium falciparum*.

В присутствии некоторых чужеродных соединений или их метаболитов глутатион эритроцитов превращается в окисленную форму. Нормально происходит последующее восстановление глутатиона глутатионредуктазой с помощью НАДФН₂, однако в аномальных эритроцитах дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к дефициту НАДФН₂ и восстановление глутатиона нарушается, в результате чего происходят окислительная денатурация гемоглобина и лизис эритроцита.

Существует два типа генетических нарушений образования глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, причем один ведет к нехватке фермента, а другой к появлению вариантов, различаемых электрофоретически. Генетический анализ дает возможность предположить, что гены, которые определяют количественные и качественные изменения глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, локализируются близко друг от друга в X-хромосоме и образуют 13 фенотипов⁽²⁶⁸⁾.



Описана также аналогичная наследственная недостаточность фермента 6-фосфоглюконатдегидрогеназы в эритроцитах⁽⁴³⁾.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Возраст и развитие ферментных систем. При рождении наблюдается заметное увеличение активности многих печеночных ферментов, что позволяет метаболизму новорожденных

животных приспособляться к их новому независимому существованию. Содержание некоторых ферментов, таких, как глюкозо-6-фосфатазы — фермента, связанного с микросомами, — достигает у крыс уровня взрослых особей через несколько часов после рождения. Для того чтобы содержание других микросомальных ферментов, в частности тех, которые связаны с метаболизмом чужеродных соединений, достигло уровня взрослых особей, требуется несколько дней. Содержание печеночного НАДФН₂, который необходим для микросомального метаболизма многих чужеродных соединений, также заметно увеличивается при рождении и достигает уровня взрослых особей примерно через два дня. Эти изменения несомненно вызываются рождением животного, так как если даже период беременности затягивается или роды преждевременны, описанная картина индуцирования ферментов не изменяется⁽²⁴³⁾.

У новорожденных мышей, крыс, морских свинок и кроликов отсутствуют микросомальные ферменты, в том числе цитохром Р-450^(195a), которые метаболизируют лекарства и чужеродные соединения их окислением. Эти ферменты появляются в течение первых дней после рождения, и содержание их увеличивается, достигая максимума у крыс примерно через 30 дней⁽²⁰²⁾, а у человека — через 8 недель. Вследствие этого дефицита ферментов новорожденные млекопитающие особенно чувствительны к канцерогенному воздействию некоторых химических веществ, а уретан⁽²³⁶⁾, 9, 10-диметил-1,2-бензантрацен⁽¹⁰⁴⁾ и 2-нафтиламин⁽⁹⁵⁾ метаболизируются у них медленнее, чем у взрослых животных. Восстановление нитро- и азосоединений у новорожденных млекопитающих также незначительно.

Способность новорожденных млекопитающих синтезировать конъюгаты тоже заметно уменьшена, и это является причиной того, что многие медикаменты, такие, как хлорамфеникол, более токсичны для детей. У новорожденных большинства видов млекопитающих, за исключением крыс⁽¹¹⁰⁾, глюкуроныды образуются с трудом вследствие нехватки печеночной глюкуронилтрансферазы и кофермента УДФГК. Сыворотка крови новорожденных может также содержать ингибиторы синтеза глюкуронидов, такие, как прегнандиол^(170, 171), что в сочетании с недостаточностью конъюгационного механизма может способствовать возникновению желтухи новорожденных.

Конъюгация с глицином у новорожденных также ослаблена, частично из-за отсутствия свободного глицина, и достигает нормального уровня у человека через 8 недель⁽³³²⁾, а у крыс через 30 дней⁽⁴⁰⁾. Конъюгация сульфобромфталейна с глутатионом ослаблена у утробных и новорожденных морских сви-

нок^(144, 290), а образование меркаптуровой кислоты начинается лишь через несколько дней после рождения. В противоположность этому у утробного плода человека⁽³⁴²⁾ и крыс⁽²⁷²⁾ возможно образование конъюгатов в виде сложных эфиров серной кислоты, а у новорожденных детей ацетилирование происходит на нормальном уровне взрослых⁽³³³⁾, что компенсирует дезинтоксикационную функцию тех конъюгационных механизмов, которые ослаблены у новорожденных.

Микросомальные ферментные системы печени плода и новорожденного можно стимулировать, как и ферментные системы взрослых, предварительным введением химических активаторов. Введение новорожденным крысам 3,4-бензпирена или препаратов хлорциклизина, хлорохина и памахина усиливает биосинтез глюкуронидов гомогенатами печени⁽⁵⁾. Введение беременным мышам хлорпромазина^(284a) или беременным крольчихам фенобарбитала усиливает деятельность печеночных микросомальных ферментных систем плода, а введение кормящим кроликам фенобарбитала или хлордана аналогично стимулирует ферменты новорожденного⁽¹²⁹⁾.

Половые различия. У взрослых самцов крыс многие медикаменты и другие чужеродные соединения метаболизируются с большей скоростью, чем у самок. Например, наблюдаются заметные половые различия в алифатическом гидроксировании гексобарбитала и пентобарбитала и N-деметиловании аминопиридина и морфина, хотя в ароматическом гидроксировании анилина и зоксазоламина различия фактически нет^(199a). Эта повышенная активность некоторых микросомальных ферментов печени у самцов крыс обусловлена действием половых гормонов, так как она появляется только при половой зрелости и может быть устранена кастрированием. Кроме того, введение самкам крыс андрогенов увеличивает активность микросомальных ферментов до уровня, наблюдаемого у самцов.

Влияние этих половых различий на токсичность чужеродных соединений зависит от того, какие метаболиты образуются при микросомальном метаболизме: менее или более токсичные, чем исходное соединение. Образование глюкуронидов, N-деметилирование морфина и меперидина и метаболизм гексобарбитала, аминопирина и стрихнина протекают быстрее у самцов крыс, чем у самок, а так как перечисленные процессы являются реакциями дезактивации, то на самок эти медикаменты оказывают более длительное воздействие, чем на самцов. Инсектициды альдрин, изодрин и гептахлор тоже быстрее метаболизируются в эпоксиды у самцов крыс, а так как эти эпоксиды более ток-

сичны, чем исходные инсектициды, самки менее подвержены токсическому воздействию этих соединений⁽³⁴⁹⁾.

У других видов животных это половое различие в активности микросомальных ферментов наблюдается не в такой степени, как у крыс, хотя половые различия в воздействии медикаментов и других чужеродных соединений *in vivo* у животных многих видов широко известны. Одним из наиболее ярких примеров является высокая токсичность хлороформа для самцов мышей. На самок глубокое анестезирование хлороформом не оказывает вредного воздействия, в то время как у самцов наступает повреждение почек даже при количестве хлороформа, измеряемом в микрограммах.

Кастрация устраняет это токсическое воздействие, но его можно восстановить введением микрограммовых количеств андрогенов; на этом эффекте основан чувствительный тест на эти гормоны⁽¹⁶²⁾.

Гормоны. Гормоны щитовидной железы. Введение крысам тироксина вызывает уменьшение активности моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы в печени. 3,4-Дийодтиронин и 3,3',5-трийодтиронин и их производные угнетают катехол-О-метилтрансферазу *in vitro*⁽⁹⁸⁾. Предварительное введение тироксина самцам крыс также снижает активность некоторых микросомальных ферментов, метаболизирующих медикаменты, но продолжительное введение тироксина увеличивает вес печени, усиливает активность печеночной НАДФН₂-генерирующей системы и ускоряет метаболизм медикаментов *in vivo*.

Гормоны надпочечников. Метаболизм чужеродных соединений микросомальными ферментами печени нарушается адреналэктомией у самцов крыс, но может быть восстановлен введением преднизолона. Микросомальные ферменты также стимулируются предварительным введением стероидных гормонов, причем стимуляция более тесно связана с анаболической активностью стероидов, чем с их андрогенной активностью⁽²⁵⁾. Активирование микросомальных ферментов анаболическими стероидами (например, 19-нортестостероном), по-видимому, осуществляется иначе, чем активирование чужеродными соединениями [например, фенобарбиталом (люминалом) и бензпиреном], так как чужеродные соединения в отличие от стероидов, кроме того, могут увеличивать вес печени и биосинтез аскорбиновой кислоты.

Норадреналин при повторяющихся внутрибрюшинных инъекциях крысам угнетает как метаболизм гликогена печени, так и микросомальный метаболизм чужеродных соединений. Адренергические блокирующие агенты, такие, как феноксипенз-

амин и дигидроэрготамин, также угнетают метаболизм чужеродных соединений⁽¹⁰²⁾.

Инсулин. Диабет, вызванный у самцов крыс аллоксаном, уменьшает метаболизм гексобарбитона и аминопирина *in vitro*, но увеличивает гидроксилирование анилина *in vitro*. Эти явления, которые связывают с уровнем гликогена в печени, устраняются при введении инсулина⁽¹⁰¹⁾.

Недавно было установлено, что у самцов крыс адrenaлэктомия, кастрация, введение АКТГ, адреналина, тироксина, аллоксана или морфина нарушают только те микросомальные ферментные системы печени, которые проявляют зависимость от пола. Например, зависящий от пола метаболизм аминопирина и гексобарбитала препаратами печени самцов крыс нарушается при любом из этих воздействий, в то время как метаболизм анилина и зоксазоламина, который не зависит от пола, не нарушается. Более того, вредный эффект этих воздействий на метаболизм чужеродных соединений у самок крыс^(199b) не наблюдается.

Беременность. В конце беременности, заметно уменьшается глюкуронидная конъюгация чужеродных соединений⁽⁷³⁾, вероятно, из-за наличия в тканях прогестерона и прегнандиола — известных ингибиторов глюкуронилтрансферазной активности *in vitro*⁽¹⁷²⁾. Установлено также, что угнетение глюкуронидной конъюгации и, как следствие, высокий уровень неконъюгированного билирубина в крови, наблюдающиеся у некоторых кормящих грудью матерей, связаны с наличием прегнан-3 α -20 β -диола в молоке матери⁽⁶⁾. Аналогичное угнетение сульфатной конъюгации наблюдалось у беременных морских свинок и крыс^(272a).

Некоторые реакции метаболического превращения также угнетаются при беременности. Деметилирование петидина у людей^(72b), гидроксилирование кумарина и бифенила и метаболизм фенаcetина и аминопирина микросомальными препаратами печени крыс и кроликов⁽⁷³⁾ уменьшаются при беременности почти наполовину нормальной величины. На многие микросомальные ферментные системы печени аналогичное воздействие оказывают некоторые пероральные противозачаточные стероиды^(187a). Этим угнетением ферментов, метаболизирующих лекарства, можно объяснить продолжительное действие пентобарбитала у беременных крыс⁽²⁰⁵⁾.

Питание и диета. Активность ферментных систем печени, которые метаболизируют чужеродные соединения, может меняться в зависимости от состояния питания животного. У мышей голодание приводит к уменьшению скорости гидроксили-

рования ацетанилида, деметилирования меперидина и метаболизма гексобарбитона и других соединений, но не нарушает микросомальное восстановление паранитробензойной кислоты. Голодание самцов крыс приводит к различным результатам. Нарушается зависимый от пола метаболизм соединений, таких, как гексобарбитал и аминопирин, в то время как независимый от пола метаболизм соединений, таких, как анилин, усиливается. В противоположность этому активность всех метаболизирующих медикаменты микросомальных ферментов печени самок крыс вследствие голодания увеличивается почти на 100% (199a). Глюкуронидные конъюгаты у голодающих животных образуются в меньшем количестве, чем у нормальных, но у них не происходит снижение активности глюкуронилтрансферазы *in vitro* (231).

У крыс, содержащихся на диете с недостатком белка и кальция (96a), наблюдается уменьшение скорости как окислительного, так и восстановительного метаболизма медикаментов из-за сниженной активности микросомальных ферментов. При содержании животных на диете с дефицитом белка возрастает также токсичность ацетилсалициловой кислоты (аспирина), еще более усиливающаяся при недостатке магния, особенно у беременных крыс, у которых это может привести к смерти и рассасыванию плода (343).

Хотя аскорбиновая кислота не играет особой роли в метаболизме чужеродных соединений, однако у цинготных морских свинок и в микросомах их печени *in vitro* наблюдается уменьшенная скорость метаболизма ацетанилида и ряда медикаментов. Введение цинготным животным аскорбиновой кислоты восстанавливает метаболическую активность до нормальной, однако добавление ее к микросомам не оказывает никакого действия.

Заболевания. Хорошо известно, что у людей с больной печенью проявляется повышенная чувствительность ко множеству медикаментов — явление, которое связывают с нарушением дезинтоксикационной функции печени. У пациентов с обтурационной желтухой, гепатитом, циррозом и другими заболеваниями печени образование глюкуронидных и сульфатных конъюгатов нарушено (239).

Эта пониженная способность больной печени метаболизировать чужеродные соединения подтверждена экспериментами *in vitro* на других видах. Метаболизм ацетанилида и ряда медикаментов микросомами печени кроликов, больных обтурационной желтухой, нарушен. По-видимому, это происходит из-за накопления желчных солей, которые, как известно, угне-

тают микросо-
in vitro. Зара-
снижает актив-
печени (200). За-
метаболизма:
ацетиламиноф-
крысы, часть
N-оксиацети-
У крыс с
таболизм чу-
ность микро-
опухолях пе-
ция печени
уменьшением
микросомаль-
вливается пос-

Стресс. Не-
увеличению м-
НАДФН₂. Гид-
чени крыс поч-
действию холод-
ности образыв-
ходит также ув-
но-1-нафтол у
(увеличение >50-
Это стимулиро-
стрессом зависи-
отсутствует у ги-
Оно, по-видимом-
мальных фермен-
вания, блокируе-
Ионизирующая
вает типичную ст-
ожидать, что, по-
ведет к активиро-
Однако ионизиру-
НАДН₂ и НАДФ-
ния микросомаль-
зирующая радиац-
стероидов (19). У м-
микросомальных
5-262

тают микросомальный метаболизм чужеродных соединений *in vitro*. Заражение крыс вирусами гепатита мышей также снижает активность метаболизма медикаментов микросомами печени⁽²⁰⁰⁾. Заболевания печени также могут изменять картину метаболизма: крысы с болезнями печени, которым давали 2-ацетиламинофлюорен, выделили большую, чем нормальные крысы, часть введенной дозы в виде канцерогенного метаболита N-оксиацетиламинофлюорена⁽²²⁵⁾.

У крыс с карциносаркомой брюшины микросомальный метаболизм чужеродных соединений тоже нарушен⁽¹⁹⁹⁾, а активность микросомальных ферментов в различных печеночных опухолях печени ослаблена или отсутствует вовсе. Регенерация печени после частичной гепатэктомии сопровождается уменьшением содержания гликогена и ослаблением активности микросомальных ферментов, причем и то и другое восстанавливается после завершения регенерации⁽¹⁰⁰⁾.

ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Стресс. Неблагоприятные внешние условия приводят к увеличению микросомального окисления, зависящего от НАДФН₂. Гидроксилирование ацетанилида микросомами печени крыс почти удваивается, если животные подвергаются действию холода, однако аналогичного увеличения способности образовывать глюкурониды не наблюдается⁽¹⁷⁵⁾. Происходит также увеличение метаболизма 2-нафтиламина в 2-амино-1-нафтол у мышей, подвергающихся действию холода (увеличение >50%) или холода и шума (увеличение >100%)⁽⁹⁴⁾. Это стимулирование метаболизма чужеродных соединений стрессом зависит от взаимосвязи гипофиза с надпочечником и отсутствует у гипофиз- и адреналэктомированных животных. Оно, по-видимому, обусловлено быстрой индукцией микросомальных ферментов и, как и в случае химического стимулирования, блокируется актиномицином⁽¹⁰⁷⁾.

Ионизирующая радиация. Ионизирующая радиация вызывает типичную стрессовую ответную реакцию, и можно было бы ожидать, что, подобно другим стрессовым факторам, она приведет к активированию метаболизма чужеродных соединений. Однако ионизирующая реакция также подавляет образование НАДН₂ и НАДФН₂, и поэтому следовало бы ожидать нарушения микросомального окисления в печени. На самом деле ионизирующая радиация приводит к угнетению гидроксилирования стероидов⁽¹⁹⁾. У молодых крыс она угнетает развитие системы микросомальных ферментов, которая десульфирует гутион в

его О-аналог, но не оказывает никакого воздействия на развитие микросомальной нитроредуктазы⁽¹⁶³⁾. Облучение всего организма мышцей рентгеновыми лучами угнетает глюкуронидную конъюгацию стероидов препаратами почек и печени *in vitro*⁽³¹⁰⁾, а после локального облучения печени или двенадцатиперстной кишки крыс аналогично угнетается глюкуронидная конъюгация ортоаминофенола⁽¹⁵⁷⁾.

Стимулирование чужеродными соединениями. Активирование метаболизма чужеродных соединений введением других чужеродных соединений, таких, как медикаменты, пестициды и полициклические углеводороды, хорошо известно и широко изучается в связи с отношением этого феномена к лекарственному синергизму и толерантности, а также к индукции ферментов и канцерогенезу. Это активирование микросомальных ферментов обнаружено у многих видов (человек, крысы, мыши, кролики, морские свинки и собаки) и в нескольких различных тканях (печень, почки, легкие, кишечник и кожа) и может рассматриваться как регуляторный механизм метаболизма чужеродных соединений.

Типичным из этих химических активаторов является препарат фенobarбитал (люминал). Установлено, что предварительное введение этого барбитурата увеличивает скорость гидроксилирования пентобарбитала, гексобарбитала и мепробамата, деметилирования аминопирина и петидина, восстановления азосоединений и многих других микросомальных биотрансформаций как *in vivo*, так и *in vitro*.

Место действия стимуляторов. Стимулирование микросомальных ферментов происходит только при введении чужеродных соединений в живой организм, а добавление их к микросомальным препаратам *in vitro* не оказывает никакого эффекта. Исследование микросом печени крыс, которым вводился фенobarбитал, и растворимой фракции печени крыс, не получавших препарат, показало, что усиление активности происходит в микросомах, а не обусловлено изменением НАДФН₂-генерирующей системы. Активирование наступает даже после адrenaлэктомии, гипofизэктомии или удаления щитовидной железы, так что стимулирование гипofизарно-надпочечниковой системы или щитовидной железы не происходит. Микросомальный фермент печени, бензпиренгидроксилаза, активируется перфузией изолированной печени крысы 3,4-бензпиреном, подтверждая независимость индукции ферментообразования от внепеченочных факторов⁽¹⁸⁷⁾.

Механизм стимулирования. Чужеродные соединения оказывают стимулирующий эффект путем увеличения количества

микросомальных ферментов, в том числе цитохрома Р-450 и НАДФН₂-цитохром с-редуктазы^(119a, 277). Это происходит вследствие увеличенной скорости синтеза ферментов и, по крайней мере при введении фенобарбитала (люминала), вследствие уменьшенной скорости их распада^(299a). Имеются следующие данные, подтверждающие это индуцирование синтеза микросомальных ферментов.

1. Увеличиваются вес печени и содержание белка.
2. Предварительное введение фенобарбитала (люминала) приводит к увеличению гладких мембран эндоплазматического ретикулума (микросомы) и к увеличению содержания в них белка, РНК и фосфолипида⁽²⁷⁶⁾.

3. Предварительное введение 3-метилхолантрена увеличивает содержание информационной РНК в микросомах и скорость инкорпорации в микросомы аминокислот из аминокислот-S-РНК^(135, 136).

4. Активирование чужеродными соединениями угнетается этионином — ингибитором биосинтеза белка, антибиотиком пурамицином, который блокирует транспорт аминокислот от аминокислот-S-РНК к микросомальному белку⁽⁶⁸⁾, и актиномицином D — ингибитором синтеза информационной РНК⁽¹³⁵⁾. Одновременное введение актиномицина D также устраняет стимулированное фенобарбиталом увеличение активности окислительного деметилирования, усиление образования НАДФН₂-цитохром-с-редуктазы, цитохрома Р-450 и микросомального белка⁽²⁴⁸⁾.

При стимулировании С¹⁴-фенобарбиталом препарат сначала связывается с микросомами. За этим следует увеличение содержания фосфолипидов, которое, по-видимому, сопровождается образованием новых эндоплазматических ретикулярных мембран. После этого происходит синтез ферментов, очевидно, в шероховатых мембранах эндоплазматического ретикулума. После завершения синтеза эти шероховатые мембраны, по-видимому, теряют свои рибосомы и становятся гладкими мембранами, которые в изобилии видны на электронных микрофотографиях печеночной ткани. Синтез других компонентов ферментной системы, в частности НАДФН₂-цитохром-с-редуктазы и цитохрома Р-450, сопутствует синтезу ферментных белков^(119a).

При прекращении введения фенобарбитала или других чужеродных соединений происходит обратное развитие этого индуцированного синтеза, а уровень ферментной активности и содержание ферментного белка и коферментов медленно возвращаются к норме. Однако это обратное развитие предотвращается введением актиномицина D^(119a).

Эти наблюдения дают возможность предположить, что активирование ферментов, которые метаболизируют чужеродные соединения, может быть обусловлено индукцией одной или более генетических систем посредством дерепрессии гена-оператора аналогично предполагаемому механизму действия кортизона и других гормонов^(22a). Активирующее соединение (фенобарбитал и др.), по-видимому, соединяется с угнетающим веществом, что приводит к стимулированию синтеза информационной РНК и индукции ферментной системы (рис. 6). Таким

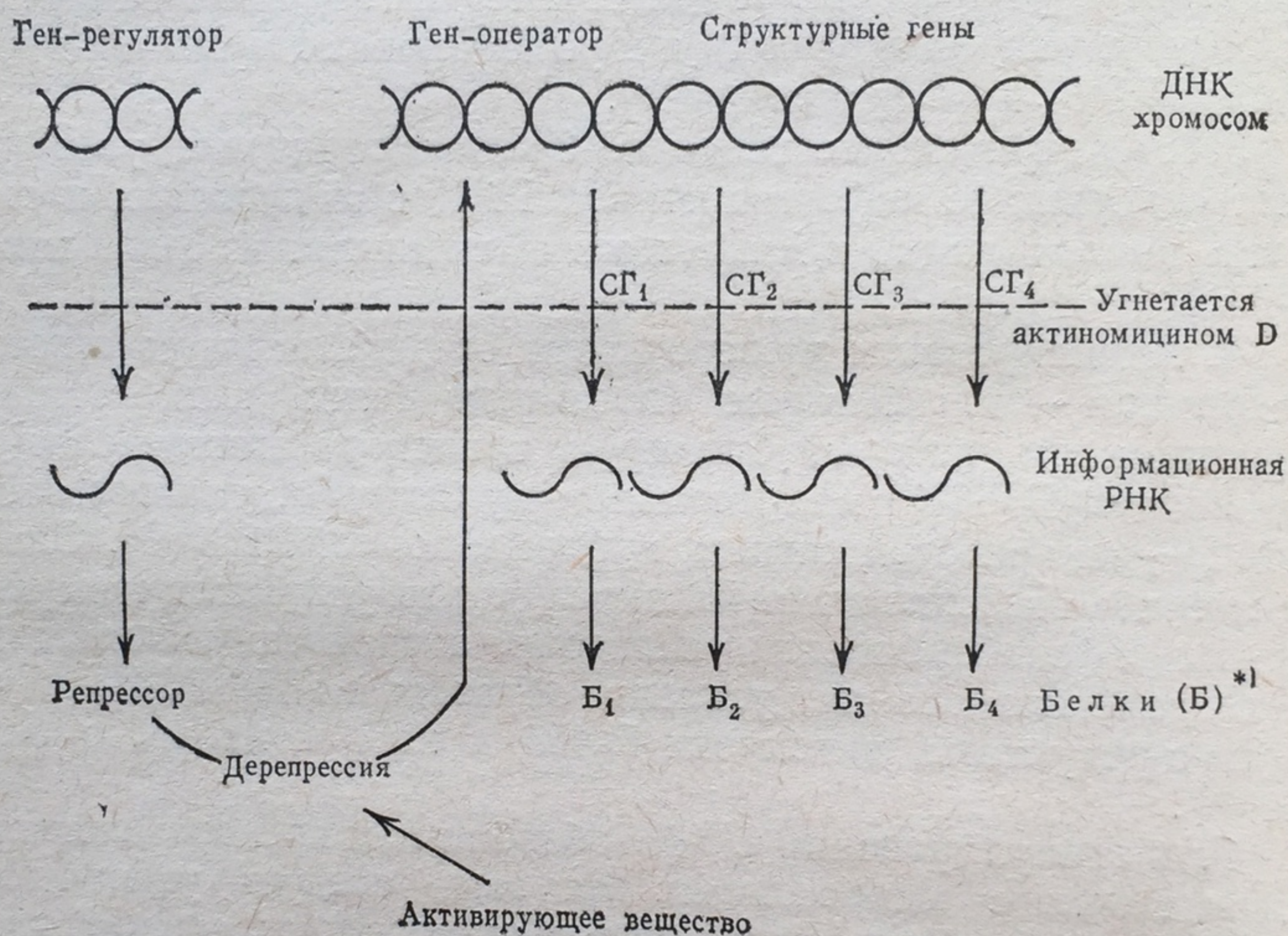


Рис. 6. Возможный механизм индуцирования микросомальных ферментов печени, метаболизирующих медикаменты. (Б)* Эти белки могут быть оксидазами смешанного действия или компонентами электрон-транспортующей цепи, участвующей в микросомальном гидроксилировании.

образом, введение актиномицина D, который блокирует синтез информационной РНК, по-видимому, одновременно угнетает индукцию ферментов, которая наступает после дерепрессии. Введение актиномицина D также препятствует спаду активирования, который наступает после прекращения введения фенобарбитала, путем блокирования синтеза репрессорной информационной РНК.

Различные типы стимулирования. Хотя и барбитураты, и полициклические углеводороды стимулируют активность

многих микросомальных ферментов, существуют некоторые различия, которые указывают, что активирование может включать различные механизмы. Более того, фенobarбитал может вызывать дальнейшее стимулирование этих ферментов у животных после максимального стимулирования бензпиреном или 3-метилхолантеном⁽¹⁴¹⁾.

Фенobarбитал и другие медикаменты действуют аналогично галогенированным инсектицидам и вызывают относительно неспецифическое индуцирование микросомальных ферментов, что сопровождается заметной пролиферацией ГЭР печеночной клетки. В противоположность этому канцерогенные полициклические углеводороды вызывают более специфическое индуцирование микросомальных ферментов и не стимулируют пролиферацию ГЭР⁽¹³⁰⁾. Более того, в то время как спектральные характеристики и ферментативная активность цитохрома Р-450, образовавшегося в результате предварительного введения фенobarбитала, идентичны таковым нормального Р-450, у цитохрома, образовавшегося после введения метилхолантена, имеются лишь некоторые из этих характеристик^(304a). К числу микросомальных ферментов, стимулируемых фенobarбиталом, но не канцерогенными углеводородами, относятся глюкозо-6-фосфатаза, аминопирин- и меперидин-деметилазы и гексобарбиталгидроксилаза.

Тем не менее, так как стимулирование, вызванное как фенobarбиталом, так и 3-метилхолантеном, устраняется одновременным введением актиномина D, по-видимому, в обоих случаях активирование микросомальных ферментных систем происходит на уровне синтеза информационной РНК.

Природа стимуляторов. Стимулирование микросомальных ферментов, которые метаболизируют медикаменты и другие чужеродные соединения, наблюдалось в отношении ряда чужеродных соединений.

Для таких соединений обычно характерна высокая растворимость в липидах и медленная скорость метаболизма. Полярные соединения, такие, как барбитуровая кислота и этинамат, не стимулируют микросомальные ферменты, а липидорастворимые соединения, которые легко метаболизируются, такие, как барбитураты короткого действия (гексобарбитал и циклобарбитал), не вызывают стимулирования до введения повторных доз.

Медикаменты, которые вызывают стимулирование микросомальных ферментов, имеют различающуюся в широких пределах фармакологическую активность. К ним относятся барбитураты, аминопирин (болеутоляющее), фенилбутазон (противо-

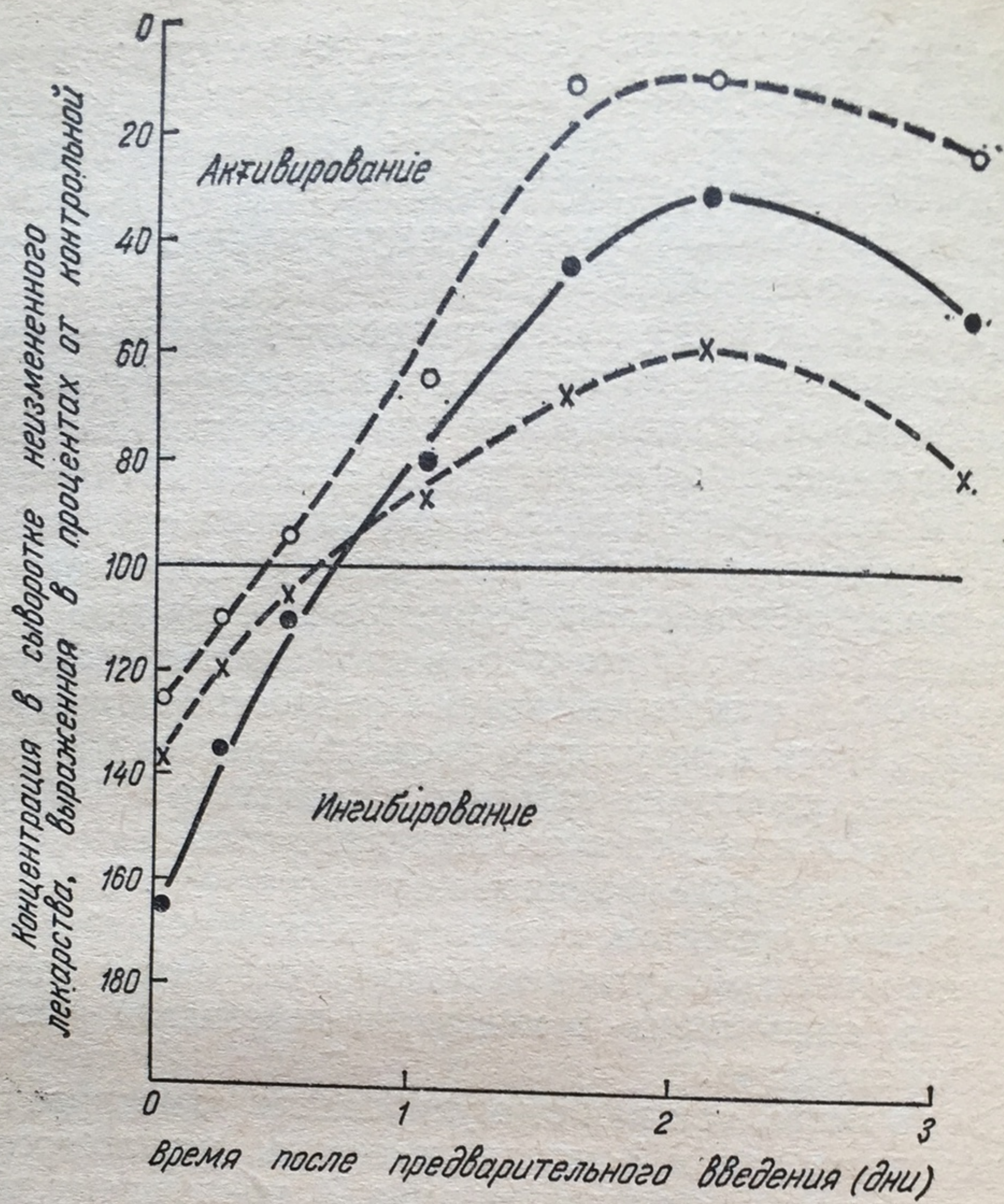


Рис. 7. Активирование и угнетение метаболизма пентобарбитала предварительным введением чужеродных соединений. Пентобарбитал (20 мг/кг) был введен внутрибрюшинно самкам крыс через разные промежутки времени после предварительного введения одной дозы глутетимида (40 мг/кг) \circ - - - \circ , SKF 525A (50 мг/кг) \bullet - - - \bullet или хлорциклизина (25 мг/кг) \times - - - \times . Концентрации пентобарбитала в сыворотке определялись через 1 час [Kato и др. (198)].

ревматическое средство), хлорциклизин (антигистамин), никетамид (стимулятор дыхания), мепробамат (транквилизатор), имипрамин (антидепрессант), диэтиловый эфир и закись азота (анестетики) и многие другие.

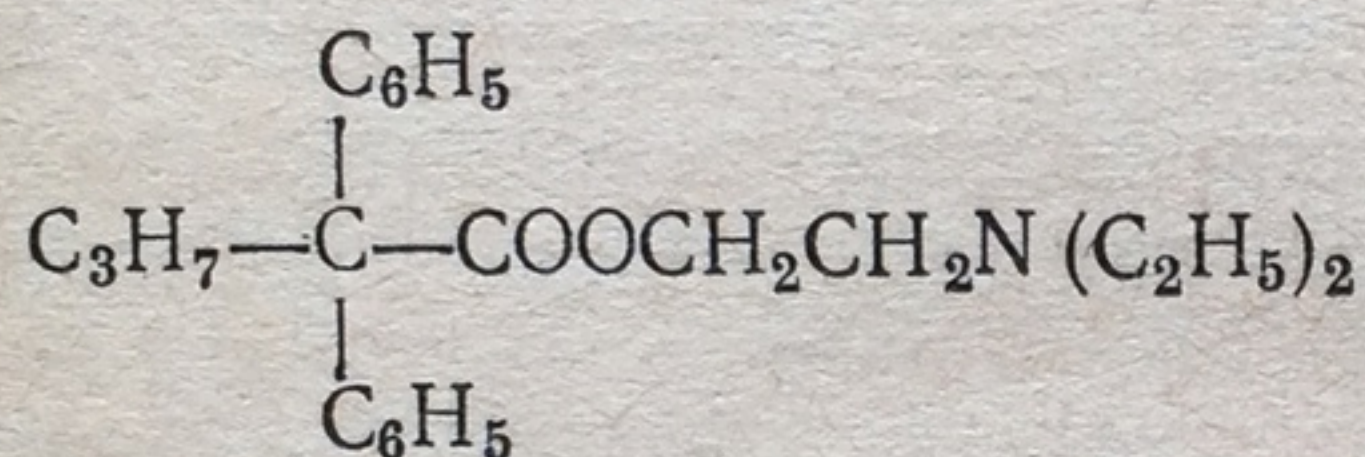
Антиоксидант, пищевая добавка, 2,6-ди-третичный бутил-4-метилфенол (БГТ), также стимулирует активность микросомальных ферментов^(140a).

Стимулирование также происходит после предварительно-

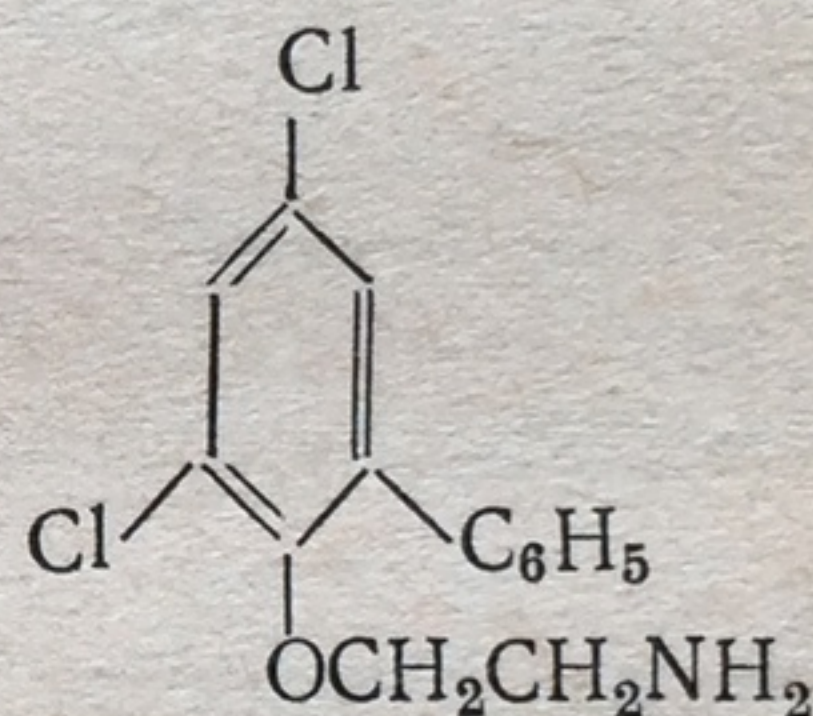
го введения хлорированных инсектицидов, например хлорда-
на, диэлдрина, альдрина, гептахлора, гептахлор-эпоксида⁽¹²⁷⁾,
ДДТ⁽¹⁵⁶⁾ и α -, β - и γ -гексахлорциклогексана⁽²¹²⁾. Это стиму-
лирование развивается медленно, достигая максимума через 7
дней, и длится около 28 дней или дольше.

Канцерогенные полициклические углеводороды, такие,
как 3,4-бензпирен и 3-метилхолантрен, также стимулируют
микросомальные ферменты, метаболизирующие лекарства,
но этот механизм, по-видимому, отличается от механизма ак-
тивирования неканцерогенными углеводородами, медикамен-
тами и инсектицидами^(74, 238a).

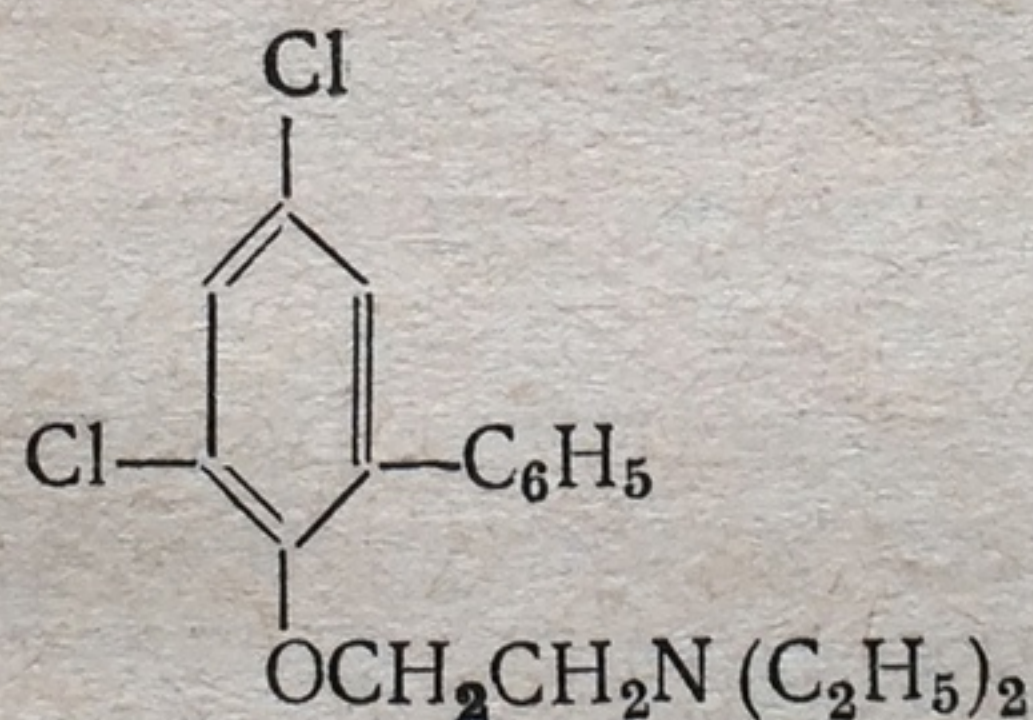
Некоторые соединения, которые угнетают метаболизм чу-
жеродных соединений и, таким образом, пролонгируют дей-
ствие лекарств [например, N-метил-3-пиперидил-(N', N')-ди-
фенилкарбамат (МПДК), 2,4-дихлор-6-фенилфеноксиэтиламин
(ДФЭА), 2,4-дихлор-6-фенилфеноксиэтилдиэтиламингидро-



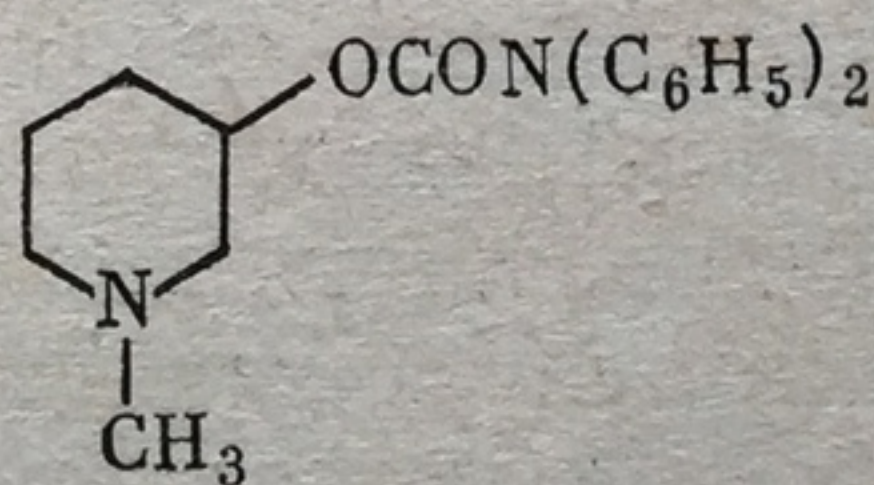
SKF 525A



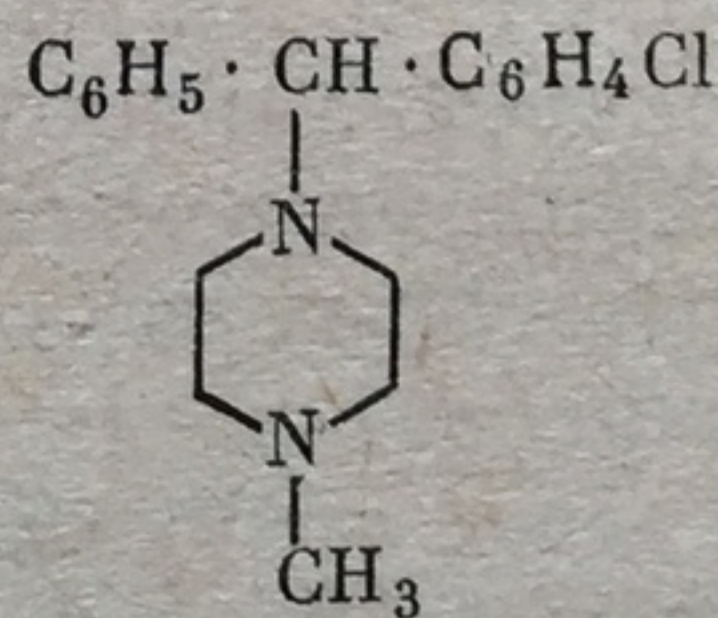
ДФЭА



Lilly 18947



МПДК



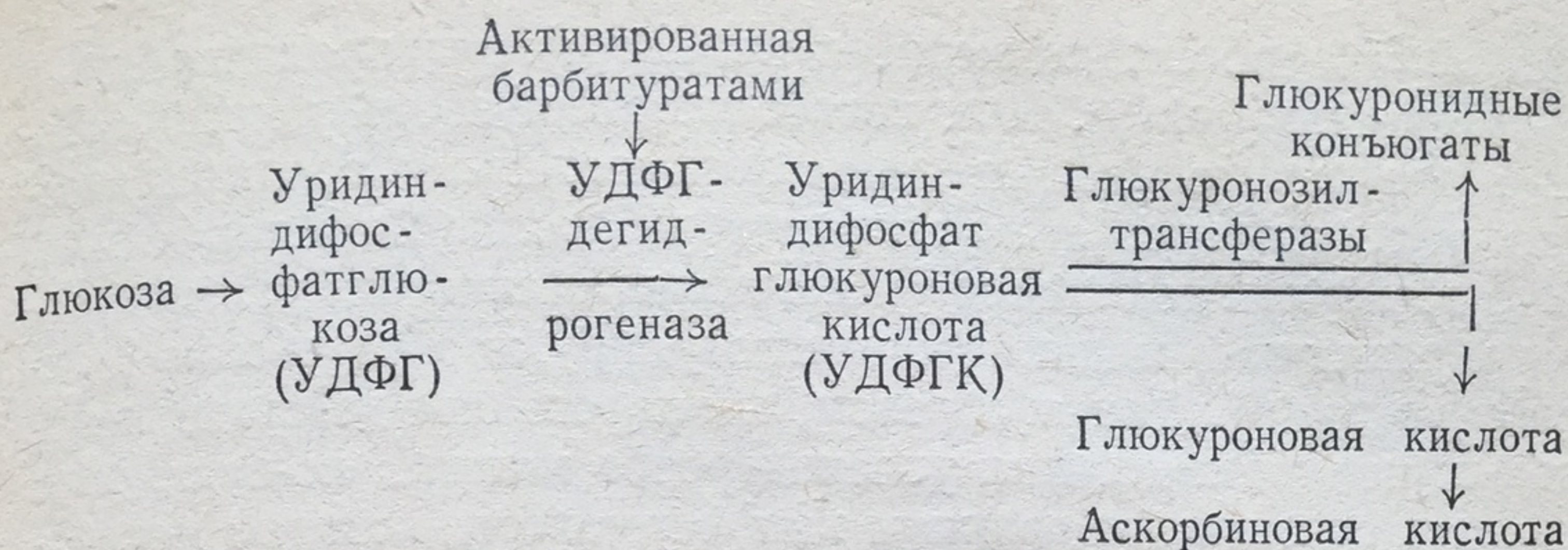
Хлорциклизин

бромид (Lilly 18947) и β -диэтиламиноэтилдифенилпропилацетатгидрохлорид (SKF 525A)] оказывают двухфазный эффект, сначала подавляя метаболизм, а затем вызывая стимуляцию⁽¹⁹⁸⁾. Аналогично этому многие известные стимуляторы (например, глутетимид, хлорциклизин и фенагликодол) подавляют метаболизм чужеродных соединений, если последние вводятся через короткий промежуток времени после предварительного введения этих стимуляторов. Поэтому стимулирование и ингибирование, по-видимому, являются условными терминами, определяемыми интервалом времени после предварительного введения стимулятора (рис. 7).

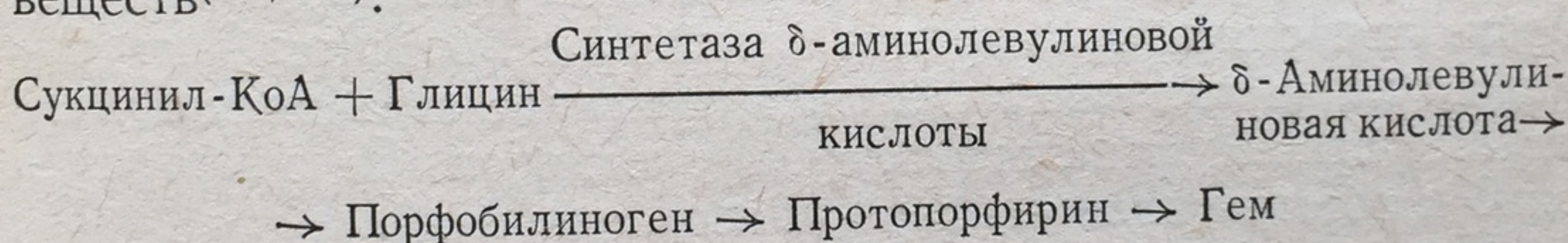
Стимулирование метаболизма стероидов. Индуцирование микросомальных ферментов введением лекарств и других чужеродных соединений может привести к усиленному биосинтезу холестерина^(90b) и метаболизму стероидов. Так, предварительное введение фенобарбитала стимулирует микросомальное гидроксилирование кортизола⁽⁶⁹⁾, тестостерона и Δ^4 -андростен-3,17-диона⁽⁷⁰⁾. Поэтому введение лекарств может привести к изменениям в биосинтезе и дезактивировании стероидных гормонов, что может оказать глубокое физиологическое воздействие⁽⁷¹⁾.

Стимулирование биосинтеза аскорбиновой кислоты. Многие чужеродные соединения, которые активируют микросомальные ферменты, также усиливают биосинтез аскорбиновой кислоты. Однако эти два феномена не обязательно осуществляются одним и тем же механизмом, так как они вызываются не одновременно и в то время, как 3-метилхолантрен стимулирует ферменты, метаболизирующие эти лекарства до синтеза аскорбиновой кислоты, хлоретон сначала стимулирует увеличение количества аскорбиновой кислоты. Барбитураты стимулируют выделение аскорбиновой и глюкуроновой кислот активированием УДФГ-дегидрогеназы, а полициклические углеводороды не увеличивают активность этого фермента и, скорее всего, стимулируют синтез аскорбиновой кислоты посредством какого-то другого механизма.

Индуцированный синтез аскорбиновой кислоты у крыс зависит от диетических и гормональных факторов и подавляется этионином. Ингибитор коры надпочечника орто, пара'-ДДД (2-ортохлорфенил-2-пара'-хлорфенил-1,1-дихлорэтан)⁽³⁰⁾ и ингибиторы микросомальных ферментов, такие, как SKF 525A и Lilly 18947, тоже стимулируют синтез аскорбиновой кислоты⁽¹⁹⁶⁾, а алкалоид ликорин, который подавляет метаболизм медикаментов, подавляет и синтез аскорбиновой кислоты^(166a).



Стимулирование биосинтеза порфирина. Некоторые чужеродные соединения и медикаменты (например, гексахлорбензол, гризеофульвин, седормид, диаллилбарбитуровая кислота), введенные человеку и животным, вызывают симптомы острой порфирии, а именно фотосенсибилизацию кожи, дерматит и повышенное выделение с мочой порфиринов, порфобилиногена и δ -аминолевулиновой кислоты. Это происходит в результате неспецифического индуцирования чужеродными соединениями митохондриального фермента, синтетазы δ -аминолевулиновой кислоты, первого фермента биосинтеза порфирина. Люди с врожденной печеночной порфирией особенно чувствительны к небольшим дозам этих стимулирующих химических веществ^(145, 291).



Стимулирование ферментов у плода. Многие печеночные микросомальные ферменты, которые участвуют в метаболизме чужеродных соединений, проявляют незначительную активность у плода и новорожденных животных, но легко стимулируются введением фенобарбитала или 3-метилхолантрена. Более того, предварительное введение чужеродных соединений вызывает у молодых животных более выраженное стимулирование, чем у взрослых.

Стимулирование и канцерогенез. Диета, содержащая окисленные жиры или стероиды, стимулирует метаболизм чужеродных соединений; установлено, что окисленное нагреванием кукурузное масло увеличивает у крыс метаболизм 2-ацетиламинофлюорена в его канцерогенный метаболит N-оксиацетиламинофлюорен, увеличивая тем самым канцерогенность соединения⁽²²⁵⁾. Аналогично этому предварительное введение крысам 1,2,5,6-дибензантрацена увеличивает метаболизм 2-нафтилами-

на в канцерогенные метаболиты 2-нафтилгидроксиламин и 2-амино-1-нафтол⁽⁹⁵⁾. При метаболизме бифенила у крыс и мышей предварительное введение канцерогенных полициклических углеводов стимулирует образование 2-оксибифенила, в то время как неканцерогенные полициклические углеводороды и различные медикаменты стимулируют образование 4-оксибифенила⁽⁷⁴⁾. Таким образом, канцерогенное действие некоторых полициклических углеводов можно, по-видимому, связать со стимулированием ими ферментов, которые метаболизируют полициклические амины и другие чужеродные соединения в канцерогенные метаболиты.

Ингибирование чужеродными соединениями. Известен ряд медикаментов и других чужеродных соединений, которые подавляют микросомальный метаболизм чужеродных соединений и как следствие этого продляют действие многих лекарств. К этим ингибиторам относятся SKF 525A, ДФЭА, Lilly 18947, МПДК, ипрониазид, имипрамин, глутетимид, циклогексимид и хлорциклизин. Некоторые ингибиторы, такие, как SKF-кислота (дифенилпропилацетат) и трипаранол, действуют только *in vitro*, вероятно, потому, что они слишком быстро метаболизируются.

Типичным для этих ингибиторов является SKF 525A, который *in vitro* подавляет окисление барбитуратов, деметилирование аминопирина, гидролиз прокаина и биосинтез глюкуроидов, но не подавляет гидроксилирование ацетанилида, дезалкилирование фенаcetина, сульфоксидирование хлорпромазина и восстановление нитро- и азосоединений.

Микросомальные ферменты участвуют в биосинтезе холестерина, а ингибиторы этого синтеза, такие, как трипаранол и каризопродол, также подавляют и метаболизм лекарств⁽²⁰¹⁾. Более того, SKF 525A также является ингибитором синтеза холестерина. Известны также ингибиторы микросомальных стероидных гидроксилаз, например 2-метил-1,2-бис-(3-пиридил)-1-пропанон (метопирон), но о их воздействии на метаболизм лекарств не сообщается.

Различные ингибиторы по-разному воздействуют на микросомальные ферменты, что указывает на возможность существования нескольких механизмов ингибирования. Например, в то время как SKF 525A подавляет N-деметилирование метил-4-аминоантипирина и O-деметилирование ортонитроанизола, SKF-кислота подавляет только первую реакцию. Более того, SKF 525A ингибирует прокаинэстеразу плазмы более эффективно, чем микросомальную прокаинэстеразу, а SKF-кислота совершенно не подавляет ферменты плазмы.

Хотя механизм ингибирования не полностью понят, установлено, что SKF 525A подавляет N-деметиляцию этилморфина конкурированием за активный центр фермента, а не путем разъединения окислительного механизма или изменения проницаемости липопротеиновой мембраны^(1d). В противоположность этому длительный прием с пищей 4-диметиламиноазобензола крысами при диете с низким содержанием белка заметно подавляет печеночный микросомальный метаболизм чужеродных соединений, а также снижает активность микросомальной НАДФН₂-оксидазы^(11b).

Морфин и кодеин угнетают активность микросомальных ферментов, метаболизирующих лекарства у самцов крыс, но не подавляют ее у самок крыс и у других видов^(200a). Это может быть обусловлено ингибированием морфином стимулирующего воздействия половых гормонов самца на микросомальные ферменты печени или восстановлением кортикостероидов путем блокирования выхода АКТГ из гипофиза^(27, 185).

Многие соединения, которые угнетают микросомальные ферментные системы печени, проходят при своем действии и фазу стимулирования, проявляя оба эффекта в две фазы. Продолжительное введение SKF 525A вызывает повышенную активность микросомальных ферментов посредством синтеза нового ферментного белка, но и старый, и новый ферменты подавляются последующим введением SKF 525A^(1e).

При введении сильных ингибиторов, таких, как SKF 525A и хлорциклизин, усиление активности наступает примерно через 15 часов, а при введении сильных активаторов, таких, как глутетимид, усиление наступает через более короткий период⁽¹⁹⁸⁾ (см. рис. 7).

Установлено, что подавление глюкуронидной конъюгации ортоаминофенола и билирубина происходит *in vitro* в присутствии терапевтических концентраций противовоспалительных средств фенилбутазона и ибуфенака (4-изобутилфенилуксусная кислота^(154a)). Аналогично этому порфиногенный препарат седормид оказывает выраженный ингибирующий эффект на глюкуронидную конъюгацию паранитрофенола *in vitro*^(90a).

Синергизм. Ингибирующий и стимулирующий эффекты чужеродных соединений на метаболизм других чужеродных соединений часто приводят к изменению токсичности и фармакологической активности. Таким образом, на действие лекарства может влиять введение других лекарств при множественной химиотерапии или присутствие инсектицидов в пище. Аналогично этому некоторые метилendioксифениловые соединения (например, пиперонилбутоксид), ингибирующие микросомаль-

ное гидроксирование, оказывают синергическое влияние на токсическое действие инсектицидов⁽²⁶³⁾.

Эти эффекты могут проявляться сразу, как в случае барбитуратов, или с запозданием, как в случае хлорированных инсектицидов, а при хроническом введении фенобарбитала или фенилбутазона могут продолжаться в течение нескольких месяцев после прекращения введения⁽⁵⁵⁾. Более того, меняя интервалы между введением соединения и его синергиста, можно получить совершенно противоположные эффекты, приводящие сначала к стимулированию действия лекарства (подавление метаболизма), а затем к обратному эффекту.

Синергизм действия лекарств особенно важен для определения дозы при множественной химиотерапии. Например, сочетание фенобарбитона и дифенилгидантоина применяется при лечении эпилепсии. Однако хроническое введение фенобарбитона ускоряет метаболизм дифенилгидантоина и, как следствие, снижает его противоконвульсивное действие⁽⁷⁸⁾. Точно так же фенобарбитал увеличивает метаболизм дикумарина и гризеофульвина у человека, а фенилбутазон стимулирует метаболизм 4-аминоантипирина^(56, 79). В противоположность этому десметилимипрамин подавляет метаболизм амфетамина и других лекарств, таким образом усиливая и продляя его активность^(313a), а фениламидол аналогично подавляет метаболизм дикумарина^(307a).

Синергизм лекарств может также быть результатом конкуренции за место связывания с белками плазмы. Прочно связывающиеся с белками кислые лекарства, например салициловая кислота, фенилбутазон, этилбискумацетат (троемексан), сульфипиразон и иофеноксикислота, могут замещать другие препараты в месте связывания с белками плазмы, что приводит к повышенному содержанию свободных медикаментов в крови и тканях^(47a). Более того, вытесняющий агент может также выделяться по механизму активной секреции почечных канальцев и тем самым нарушать выделение основного препарата. У крыс наблюдалось синергическое влияние сульфипиразона на антибактериальную активность сульфамидов, обусловленное его воздействием на связывание с белками плазмы и выделение почками^(3a).

Толерантность к лекарствам. Развитие толерантности к лекарству после повторного применения связывают в случае барбитуратов и некоторых других лекарств с ускоренным метаболизмом и поэтому с дезактивированием лекарства, вызываемым индуцированием микросомальных ферментов. Известно, что эта способность лекарств ускорять свой собственный

метаболизм
барбитуратов
циклизин
Толерантность
тала — л
димому,
ности ре
рантнос
индуциро
тем в ре
системы
нов⁽¹⁹⁵⁾.
Толерантность
ловлена
как повт
давление
щих эти

Brodie B.
drug
Gillette J.
zymat
Kalow W.
1965,
Porter I. A.
Pharm

метаболизм наблюдается в отношении фенобарбитала, гексобарбитала, фенилбутазона, мепробамата, толбутамида и хлорциклизина.

Толерантность может также развиваться в отношении барбитала — лекарства, которое слабо метаболизируется, и, по-видимому, это происходит вследствие измененной чувствительности рецепторов, на которые действуют лекарства⁽¹¹²⁾. Толерантность к мепробамату первоначально наступает из-за индуцированного лекарством увеличения метаболизма, а затем в результате изменения реакции центральной нервной системы и других подвергающихся его воздействию органов⁽¹⁹⁵⁾.

Толерантность к морфину или кодеину скорее всего обусловлена изменением реакции воспринимающих органов, так как повторное введение крысам вызывает неспецифическое подавление микросомальных ферментов печени, метаболизирующих эти лекарства^(62, 185).

Л и т е р а т у р а

- Brodie B. B. a. Erdös E. G.* Metabolic factors controlling duration of drug action. Ist. Int. Pharmac. Meet., 1962, 6.
- Gillette J. R.* Metabolism of drugs and other foreign compounds by enzymatic mechanisms. Fortschr. Arzneimitt. Forsch., 1963, 6, 13—73.
- Kalow W.* Genetic factors in relation to drugs. Ann. Rev. Pharmac., 1965, 5, 9—26.
- Porter I. H.* Genetic basis of drug metabolism in man. Toxic. Appl. Pharmac., 1964, 6, 499—511.

Глава 7

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Изучение метаболизма чужеродных соединений у человека ограничено из этических соображений медикаментами и другими химическими веществами, безопасность которых установлена, хотя влияние некоторых токсических соединений, например бензола, изучалось на пленных, добровольцах из преступников или на пострадавших в результате случайного отравления. Напротив, широкие исследования проводятся на лабораторных животных, таких, как кролики, крысы, мыши и собаки, вероятно, потому, что эти виды легко доступны и их использование позволяет до некоторой степени судить об аналогичных процессах у человека.

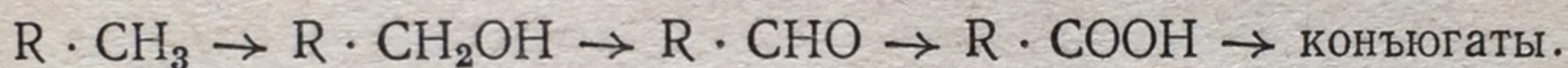
Изучение чужеродных соединений не на млекопитающих (на птицах, рыбах и насекомых) проводится значительно реже и связано соответственно с кормовыми добавками для домашней птицы, с загрязнением рек химическими отходами и с устойчивостью насекомых по отношению к инсектицидам. Кроме того, появление невосприимчивых к медикаментам штаммов бактерий вместе с общим теоретическим интересом к их изменчивому метаболизму послужило стимулом многих исследований на микроорганизмах. В отношении метаболизма цветущих растений и других представителей флоры проводилось мало исследований, и они касались главным образом пестицидов и сельскохозяйственных химикатов.

Изучение сравнительного метаболизма чужеродных соединений на различных видах часто обнаруживало причины видовых различий в фармакологической активности, токсичности или канцерогенности химических веществ. Оно также оказалось ценным в предсказании избирательной токсичности соединения и нашло применение в научной разработке новых пестицидов и медикаментов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Несмотря на весьма ограниченное число исследований, проводившихся в области метаболизма чужеродных соединений у разных видов, было с очевидностью установлено отсутствие заметного филогенетического развития реакций метаболитических превращений (например, окисления, восстановления, дезалкилирования и т. д.). Некоторые из этих реакций, например, 7-гидроксилирование кумарина, сильно выражены у некоторых млекопитающих, отсутствуют у других и все же обнаруживаются у насекомых и других низших представителей животного мира. Фактически наибольшая изменчивость биопревращений проявляется у простейших организмов — бактерий.

Ациклические окисления. Последовательное окисление концевой группы алифатической углеродной цепи, посредством которого у млекопитающих углеводороды, спирты и альдегиды легко превращаются в соответствующие кислоты и их конъюгаты, также наблюдается у кур, лягушек, черепах и насекомых.



При окислительном метаболизме этиленгликоля у млекопитающих имеют место видовые отличия, которые объясняют наблюдавшиеся различия в токсичности. Гликоль окисляется по основному пути в двуокись углерода, а по второстепенному пути — в щавелевую кислоту. Степень образования щавелевой кислоты зависит от величины дозы, но установлено также, что она отличается у различных видов в следующем порядке: кролики < крысы < кошки, причем в этом же порядке происходит увеличение токсичности этиленгликоля (рис. 8)⁽¹³⁹⁾.

Ароматические окисления. Гидроксилирование моноциклических соединений. Гидроксилирование ароматических соединений с образованием фенолов широко изучается на млекопитающих; оно также происходит у птиц, лягушек, насекомых и в растениях. У цыплят нитробензол метаболизируется в парааминофенол, а у голубей и кур кумарин гидроксилируется в 7-окси-кумарин. У лягушек бензол превращается в фенол. И у лягушек, и у жаб хлорбензол метаболизируется в изомерные хлорфенолы. У саранчи аналогично гидроксилируется хлорбензол, а у мух гидроксилируется нафталин⁽²⁹⁶⁾. В растениях гидроксилируются бензойная и коричная кислоты, а также метаболизируются феноксиуксусные кислоты посредством гидроксилирования в незамещенном 4-положении⁽³¹⁷⁾.

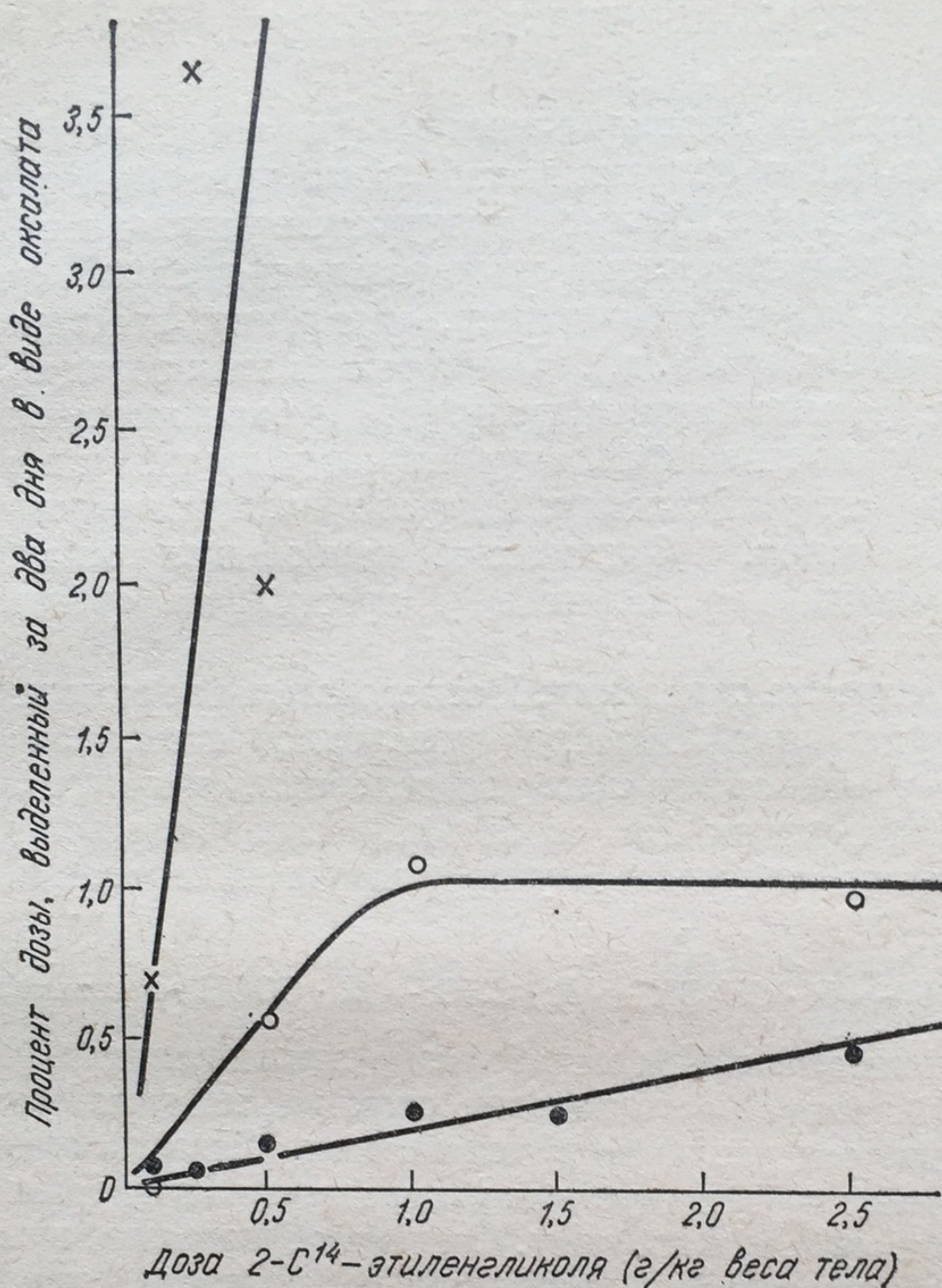
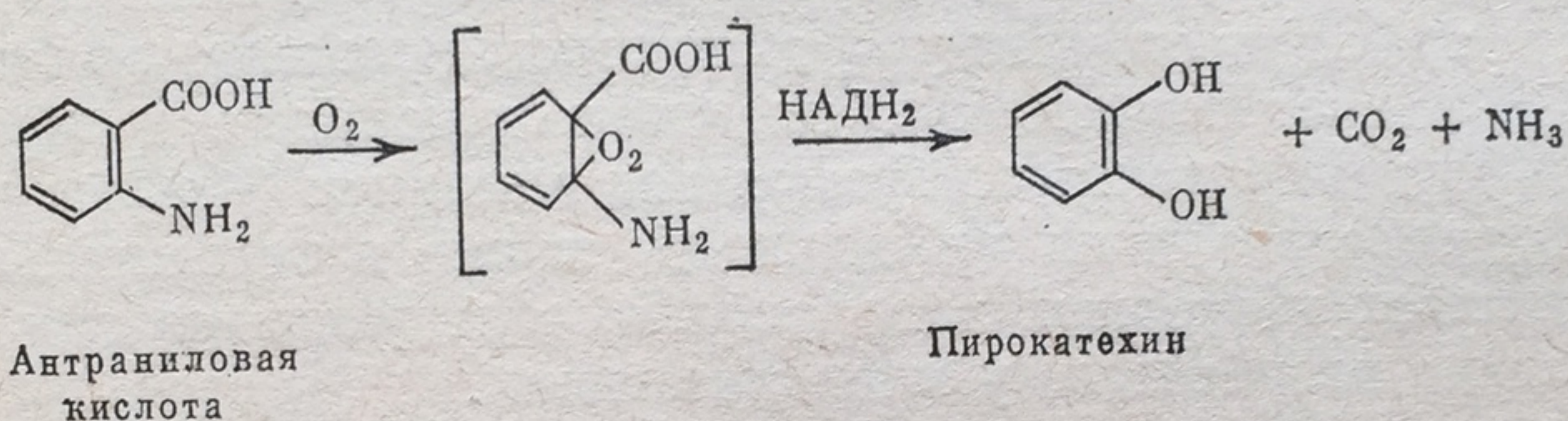


Рис. 8. Видовые различия в метаболизме этиленгликоля с образованием оксалата. Выделение C^{14} -оксалата с мочой определялось после введения увеличивающихся пероральных доз C^{14} -этиленгликоля (0,1—2,5 г/кг) кошкам (х — х), крысам (о — о) и кроликам (● — ●).

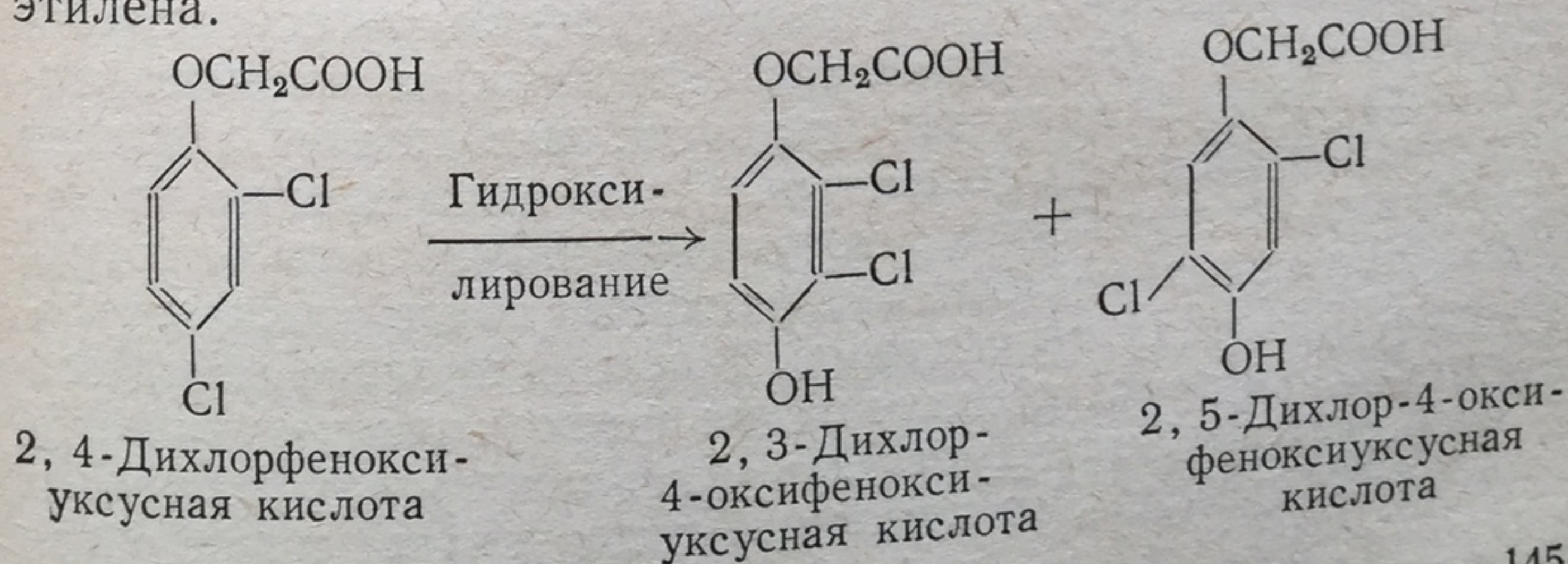
У позвоночных ферменты, катализирующие эти пути ароматического гидроксирования, находятся в микросомальной фракции печени. У саранчи они найдены в той же фракции жировых тел; у мух они также являются микросомальными ферментами⁽²⁹⁶⁾.

Ароматическое гидроксирование наблюдается также у микроорганизмов. Бензол метаболизируется в фенол, фенол в пирокатехин, анилин в парааминофенол, а метаоксибензойная кислота в гентизиновую кислоту. Почвенные микроорганизмы метаболизируют гербицид парахлорфеноксиксусную кислоту

в 2-окси-4-хлорфеноксиуксусную кислоту, а *Aspergillus niger* превращает феноксиуксусную кислоту в орто- и параоксипроизводные. Гидроксилирование ароматических соединений микроорганизмами часто сопровождается одновременным вытеснением заместителей из ароматического кольца — реакция, неизвестная у позвоночных. Например, салициловая кислота метаболизируется в катехол ферментом *Pseudomonas* — *салицилатгидроксилазой*, флавопротеином, требующим НАДН₂ и O₂ (158b, 194a). Антраниловая кислота также метаболизируется в пирокатехин у *Pseudomonas fluorescens* посредством механизма двойного гидроксилирования, который может включать образование циклического пероксидного промежуточного продукта (209).



Гидроксилирование в микроорганизмах и некоторых растениях также может сопровождаться изменением положения заместителей ароматического кольца. Например, 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота гидроксилируется у *Aspergillus niger* с образованием 2,5-дихлор-4-оксифеноксиуксусной кислоты и метаболизируется у фасолевых растений (*Phaseolus vulgaris*) в глюкозиды 2,3-дихлор- и 2,5-дихлор-4-оксифеноксиуксусной кислоты (318). Перемещение 4-хлор-атома в 3- или 5-положение свидетельствует о том, что гидроксилирование осуществляется посредством механизма, в котором одновременно участвует смежный атом углерода, т. е. аналогично гидроксилированию паразамещенных производных фенилаланина (151a) или эпексидированию и внутримолекулярной перегруппировке трихлорэтилена.



В ориентации фенольных метаболитов, образованных гидроксилированием ароматических соединений у млекопитающих, наблюдаются значительные видовые различия. При метаболизме анилина относительные количества выделенных орто- и парааминофенолов сильно различаются у разных видов, причем наблюдается корреляция с токсичностью анилина (табл. 12). У кошек, собак и других плотоядных, для которых анилин очень токсичен, образуется главным образом ортоаминофенол, тогда как у кроликов и других травоядных, для которых анилин менее токсичен, образуется главным образом парааминофенол⁽²⁴⁹⁾. Аналогично этому β -нафтиламин преимущественно метаболизируется у кошек и собак в 2-амино-1-нафтол; у крыс и кроликов выделяется только 5% этого изомера, а основным продуктом является 2-амино-6-нафтол. Этой тенденцией к преимущественному ортогидроксилированию ариламинов объясняют повышенную предрасположенность к образованию опухолей мочевого пузыря под влиянием β -нафтиламина. Видовые различия наблюдаются также в относительных количествах изомерных хлорфенолов, образующихся при метаболизме хлорбензола у млекопитающих.

Таблица 12. Видовые различия при гидроксилировании анилина

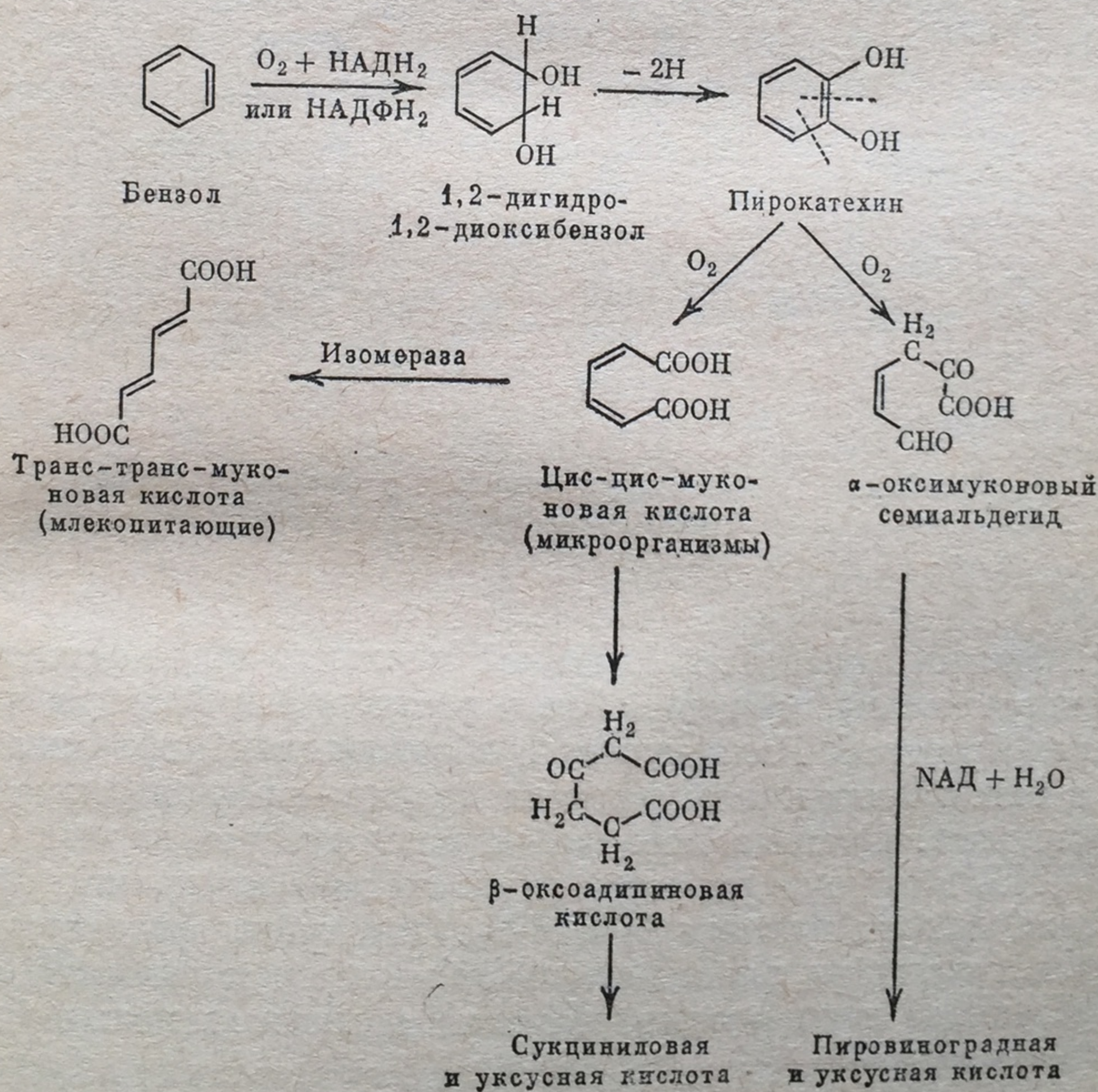
Виды	% дозы, выделенной в виде	
	ортоамино- фенола	параамино- фенола
Песчанка	3	48
Морская свинка	4	46
Золотистый хомячок	6	53
Цыпленок	11	44
Крыса	19	48
Хорек	26	28
Собака	18	9
Кошка	32	14

Гидроксилирование ароматических соединений осуществляется несколькими различными системами микросомальных ферментов, по крайней мере часть которых, по-видимому, обладает ориентационной специфичностью. Различия в выходе изомеров феноловых метаболитов могут быть результатом различий в количестве этих ферментов у различных видов или присутствия специфических ингибиторов. В печени кролика находится ферментная система, которая легко гидроксилирует кумарин с образованием 7-оксикумарина (умбеллиферона), основного метаболита *in vivo*. Эта кумарин-7-гидроксилаза также обна-

ружена в печени морских свинок, нутрий, кошек, хомяков, голубей, кур и лягушек, но отсутствует в печени крыс, мышей и хорьков и в жировом теле саранчи⁽⁷⁶⁾. В печени крысы находится ингибитор этого фермента.

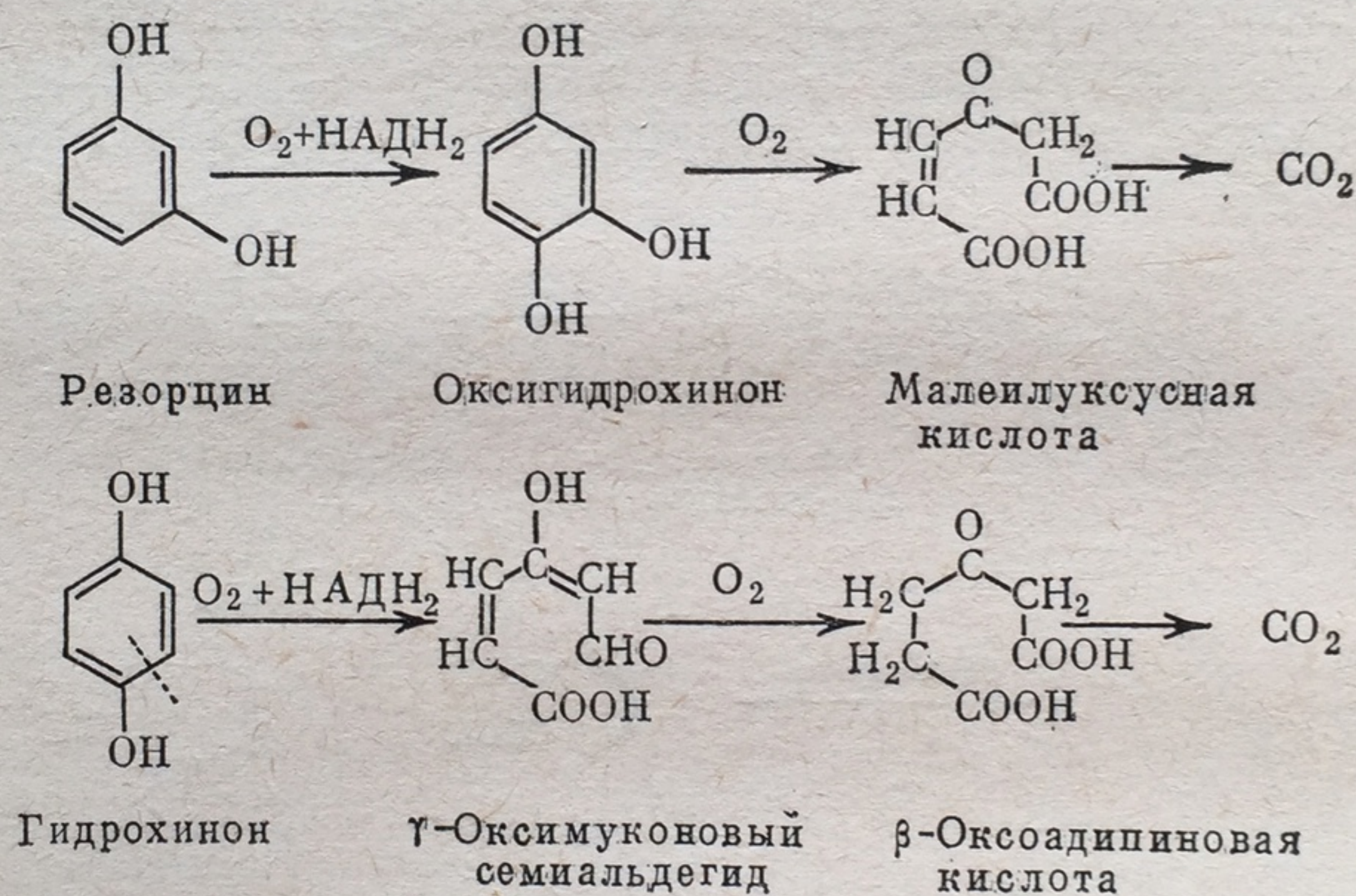
Гидрокселирование полициклических соединений. Ароматические углеводороды, особенно полициклические соединения, так же как и нафталин и антрацен, метаболизируются у млекопитающих, насекомых и почвенными микроорганизмами в дигидродиолы. Дигидродиолы затем метаболизируются у млекопитающих и микроорганизмов с образованием соответствующих катехоловых производных, а также претерпевают разрыв кольца (особенно у микроорганизмов) с образованием кислот, таких, как салициловая кислота.

Разрыв колец ароматических соединений. При метаболизме бензола у млекопитающих разрыв кольца происходит лишь в небольшой степени и приводит к выделению транс-транс-муконовой кислоты с мочой и двуокиси углерода с выдыхаемым воздухом. Промежуточным продуктом, который предшествует разрыву кольца, является оксипроизводное, вероятно, катехол.

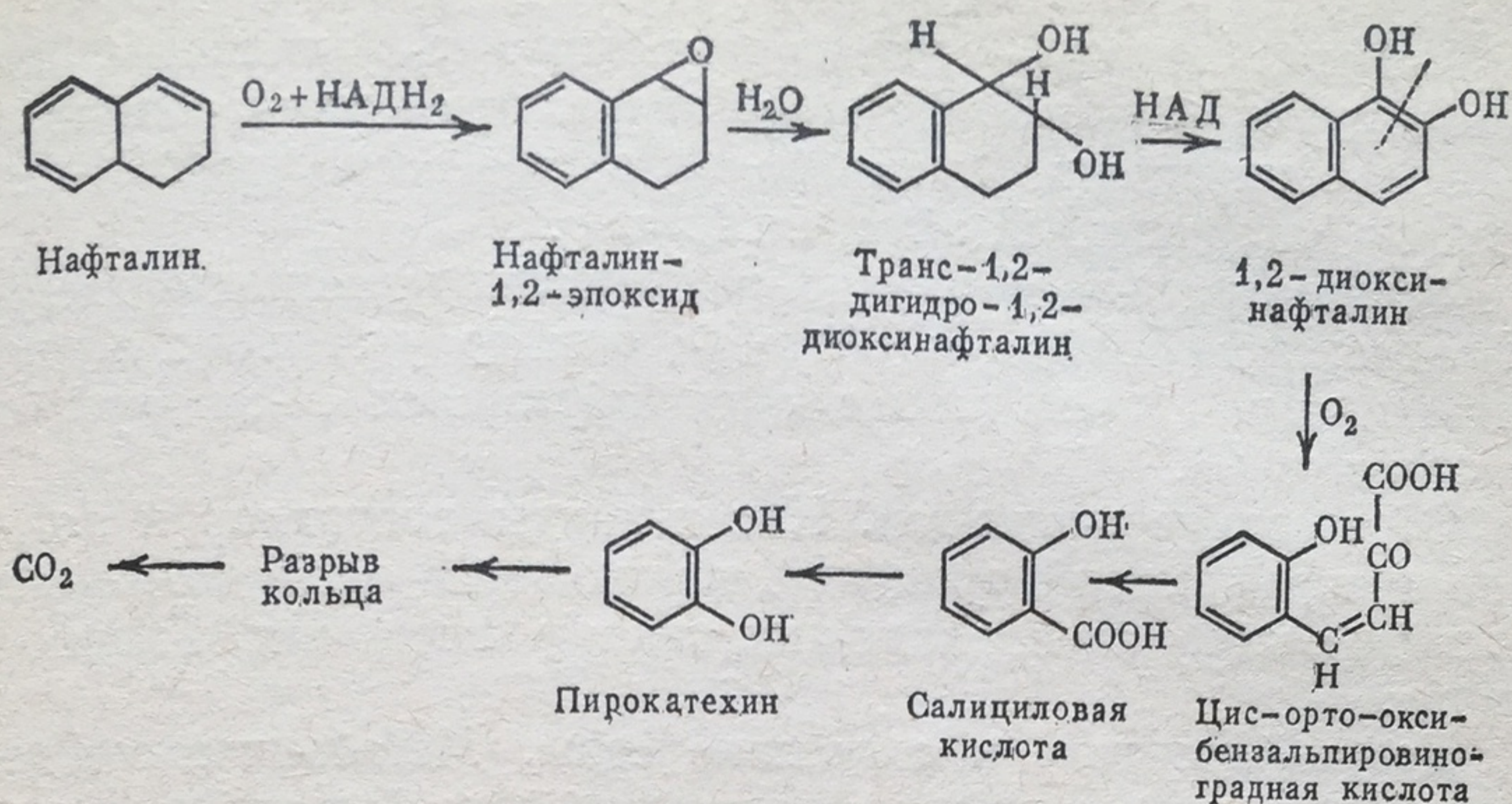


Бактерии аналогично метаболизируют ароматические соединения посредством разрыва кольца через диоксипроизводные, причем разрыв может осуществляться по крайней мере двумя различными механизмами. Например, пирокатехин может подвергаться разрыву между двумя гидроксильными группами, образуя цис-цис-муконовую кислоту, а затем β -оксоадипиновую кислоту^(246с) или, с другой стороны, может подвергаться разрыву в положении, смежном в одной из гидроксильных групп, образуя α -оксимуконовый семиальдегид⁽⁸⁵⁾.

Аналогично этому бесклеточные экстракты почвенных бактерий *Pseudomonas* метаболизируют хинол в γ -оксимуконовый семиальдегид, а затем в β -оксоадипиновую кислоту, и метаболизируют резорцин сначала в оксигидрохинон, а затем посредством разрыва кольца в малеилуксусную кислоту⁽²¹⁶⁾.



Нафталин окисляется системой множественного фермента пергидроксилазы, находящейся в растворимой фракции почвенных бактерий *Pseudomonas* с образованием нафталиндиола, а затем посредством разрыва кольца — цис-ортооксибензолпировата. Система пергидроксилазы требует наличия O_2 и НАДН_2 в отличие от ферментной системы млекопитающих, которая требует наличия НАДФН_2 . Антрацен, фенантрен и толуол аналогично окисляются этой микробиологической системой, но она лишь в незначительной степени активна в отношении бензола^(147, 90).



N-гидроксилирование аминов. Ароматические амины претерпевают метаболическое гидроксилирование аминогруппы с образованием гидроксиламиновых производных. В случае некоторых канцерогенных полициклических аминов, таких, как β -нафтиламин и 2-ацетиламинофлюорен, их *N*-оксиметаболиты считаются активными канцерогенами. 2-Ацетиламинофлюорен метаболизируется у млекопитающих с образованием, в основном, канцерогенного *N*-окси-2-ацетиламинофлюорена (*N*-ОН-ААФ) и неканцерогенного 7-окси-2-ацетиламинофлюорена (7-ОН-ААФ).

Соотношение этих двух путей метаболизма меняется в зависимости от вида и коррелируется с канцерогенностью 2-ацетиламинофлюорена^(232, 341).

Таблица 13. *N*-Гидроксилирование и канцерогенность 2-ацетиламинофлюорена [J. H. Weisburger и др.⁽³⁴¹⁾, C. C. Irving⁽¹⁷⁸⁾ и E. C. Miller и др.⁽²³²⁾]

Виды	Канцерогенность	Метаболизм in vitro с образованием <i>N</i> -ОН-ААФ (ммкмоли/30 мин/мг белка)	Метаболиты in vivo (% дозы)	
			<i>N</i> -ОН-ААФ	7-ОН-ААФ
Морские свинки	—	0	0	80
Степной лемминг	—	0	Следы	40
Мыши	+	0	2	20
Кролики	+	3	20	25
Хомяки	+	5	5	30
Собаки	+	5	5	1
Обезьяны	?	5	2	15
Люди	?	0	10*	30

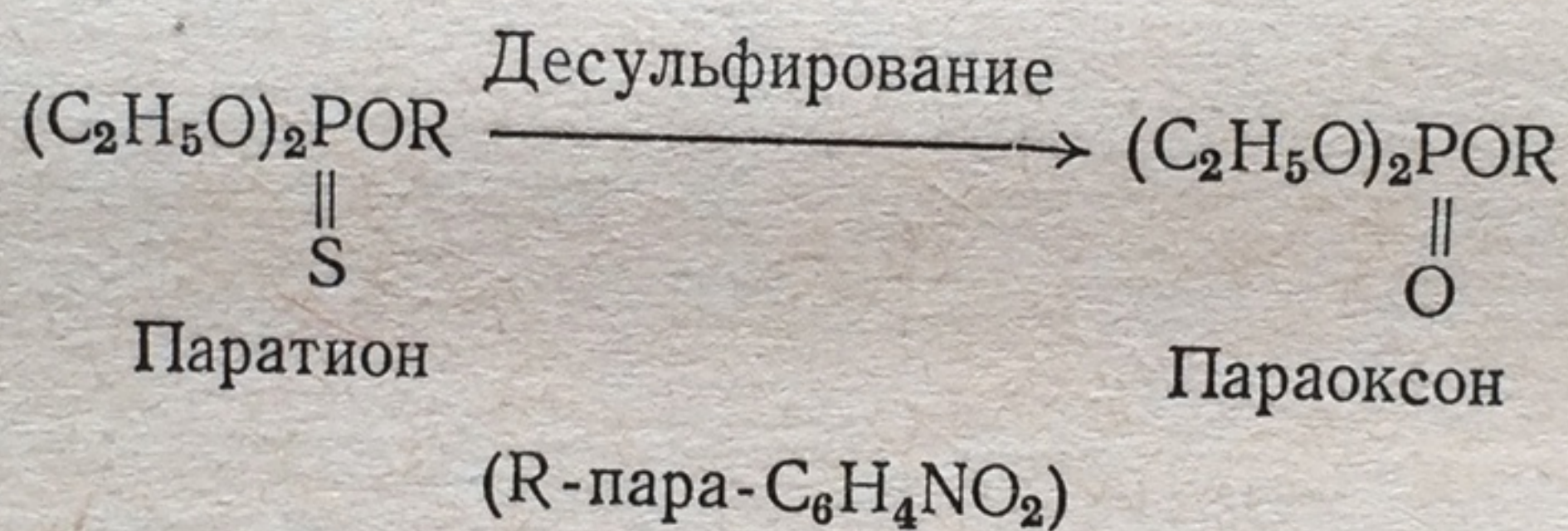
* Больные злокачественными новообразованиями.

Морская свинка — одно из немногих млекопитающих, для которых 2-ацетиламинофлюорен не является канцерогенным: у нее это соединение не метаболизируется посредством N-гидроксилирования ни *in vitro*, ни *in vivo*.

У человека 2-ацетиламинофлюорен также не подвергается N-гидроксилированию *in vitro*⁽¹⁷⁸⁾, однако у больных злокачественными новообразованиями образуется N-оксиметаболит *in vivo*⁽³⁴¹⁾.

Образование эпоксидов. Инсектициды гептахлор и альдрин превращаются в эпоксиды, являющиеся основными метаболитами как у млекопитающих, так и у насекомых, а также в почве.

Десульфирование и окисление серы. Метаболическое десульфирование паратиона в параоксон и окисление фосфотионатов инсектицидов в более токсические фосфаты происходят у млекопитающих, насекомых и в растениях. Эта реакция также происходит в печени рыб и других водных позвоночных⁽²⁷⁰⁾.



Окисление атома серы тиоэфирной связи системного инсектицида систокса в соответствующие сульфоксид и сульфон также наблюдается у позвоночных, насекомых и в растениях.

Дезалкилирование. О- и N-алкиловые соединения дезалкилируются у млекопитающих цыплят, голубей, черепах и аллигаторов. У млекопитающих соответствующие ферменты находятся в микросомальных фракциях печени, у других позвоночных этого не наблюдается. Метаболизм системного инсектицида шрадана в N-оксид и N-оксиметилловое производное (что, вероятно, является первоначальной реакцией окислительного деметилирования и реакцией, посредством которой инсектицид активируется) наблюдается у млекопитающих, насекомых и в растениях.

Восстановление нитро- и азосоединений. Ароматические нитро- и азосоединения восстанавливаются в соответствующие

Таблица 14. Активность нитро- и азоредуктаз печени у различных видов животных [R. H. Adamson и др.^(1c)]

Виды (самцы)	Азоредуктаза (мкмоль образованного сульфанила- мида/г печени/час)	Нитроредук- таза (мкмоль образованной парааминобен- зойной кис- лоты/г пе- чени/час)
Мыши	6,7—9,6*	2,1—3,2*
Крысы	5,9	2,1
Морские свинки	9,0	2,0
Голуби	7,1	1,1
Черепahi	1,4(0,5)**	0,15 (2,5)**
Лягушки	1,2(0,6)**	0 (0)**
Рыбы костные (барракуда)	0,8***	0,5***
пластиножаберные (скат дазиатис)	0,8***	0***

* В зависимости от породы.

** *** Температура инкубации была 37°, за исключением отмеченных двумя звездочками (21°) и тремя звездочками (26°).

амины печеночными ферментами млекопитающих, птиц, рептилий и костных рыб^(1c), а также бактериями. Наибольшая активность этих редуктаз отмечается у млекопитающих и птиц.

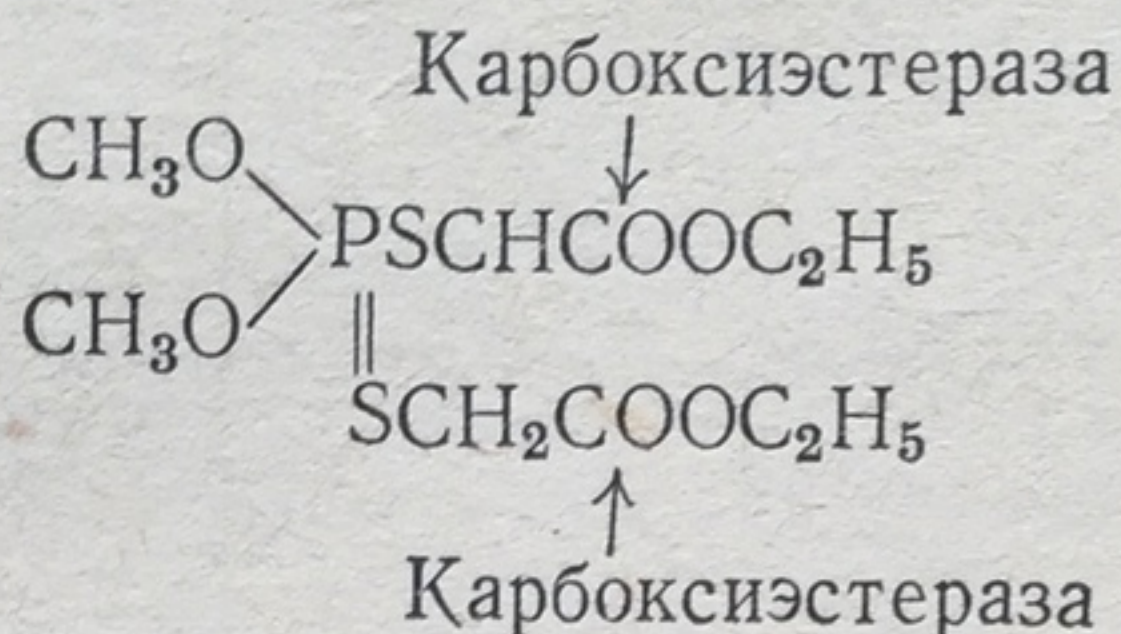
Нитроредуктаза также имеется у насекомых, а азоредуктаза найдена в печени пластиножаберных рыб (акулы и скаты) и амфибий. Интересно отметить, что активность нитроредуктазы черепахи значительно выше при 21° — температуре тела животного, чем при 37° — температуре, оптимальной для ферментов млекопитающих.

Установлено, что бактериальная нитроредуктаза отличается от ферментных систем млекопитающих, которые восстанавливают нитросоединения.

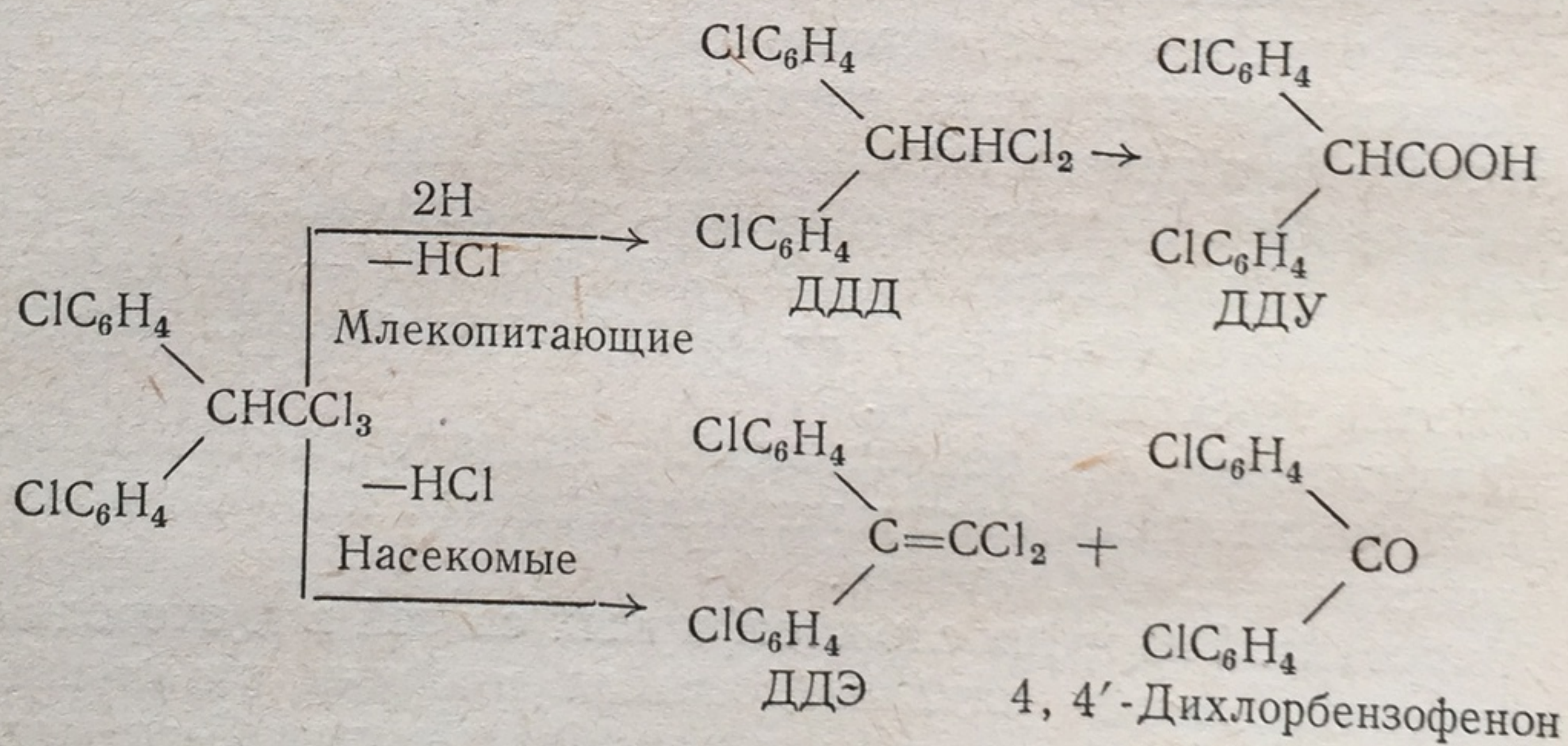
Гидролиз. Гидролиз сложноэфирных связей в чужеродных соединениях может катализироваться многими различными эстеразами, большинство из которых обладает низкой степенью субстратной специфичности. Эти гидролитические ферменты имеются у всех животных и бактерий.

Избирательная токсичность некоторых инсектицидов обусловлена различиями в уровне активности эстеразы у млекопитающих и насекомых. Инсектицид малатион дезинтоксицируется гидролизом сложноэфирных группировок и менее токсичен

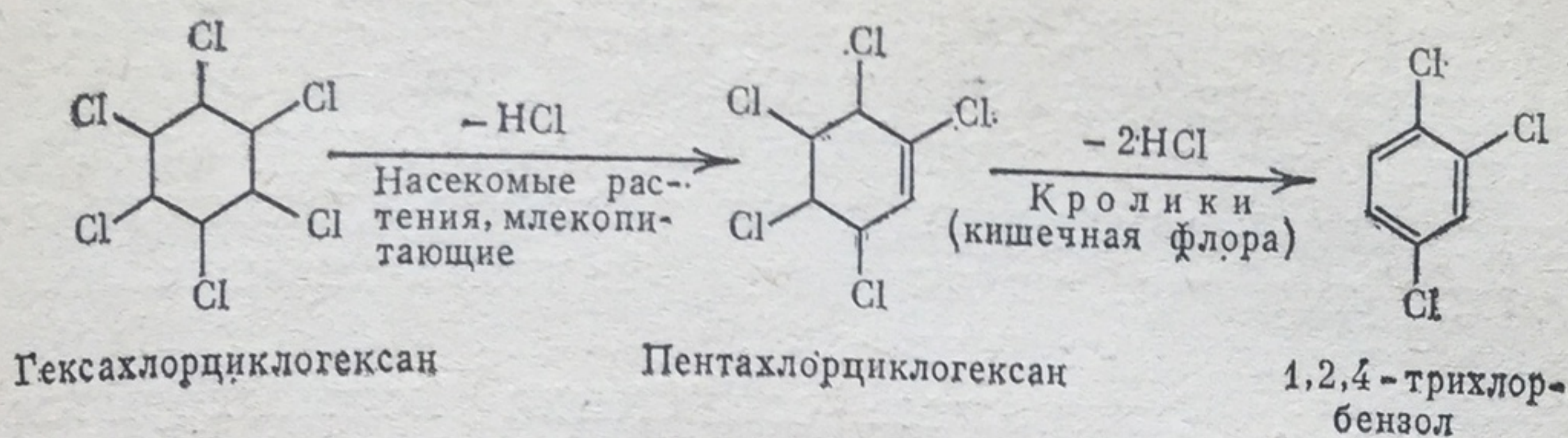
для млекопитающих, чем для насекомых, вследствие более высокой активности карбоксиэстеразы млекопитающих⁽²⁴⁶⁾.



Дегалогенирование. Инсектицид ДДТ [2,2-бис(парахлорфенил)-1,1,1-трихлорэтан] метаболизируется посредством дехлорирования у насекомых, птиц^(54a) и млекопитающих. У птиц и млекопитающих основным путем метаболизма является восстановительное дехлорирование с образованием ДДД [2,2-бис(парахлорфенил)-1,1-дихлорэтан], который у млекопитающих подвергается гидролитическому дехлорированию с образованием ДДУ [2,2-бис(парахлорфенил)уксусная кислота]; дегидрохлорирование с образованием ДДЭ является лишь второстепенным путем. В противоположность этому ДДЭ является основным метаболитом у насекомых. У домашних мух ДДЭ является единственным обнаруженным метаболитом, а у платяных вшей были выделены ферментные фракции, которые превращают ДДТ в ДДЭ, 4,4'-дихлорбензофенон и, вероятно, также в ДДУ⁽²³³⁾.



Дегидрохлорирование также происходит при метаболизме гексахлорциклогексана (гаммексана) у млекопитающих, насекомых и растений. γ -Гексахлорциклогексан превращается в γ -пентахлорциклогексан у мух и в моркови, а у крыс метаболизируется далее в 1,2,4-трихлорбензол и его метаболиты 2,3,5- и 2,4,5-трихлорфенолы.



Дехлорирование хлорбензола замещением Cl на H или OH с образованием фенола происходит в небольшой степени и у млекопитающих, и у саранчи. Гексахлорбензол и пентахлорбензол также медленно метаболизируются у кроликов, образуя смеси хлорфенолов с меньшим количеством атомов хлора, но, по-видимому, это дехлорирование осуществляется кишечной флорой. Известно, что микроорганизмы осуществляют дегалогенирование, а при метаболизме у бактерий гербицида хлорфеноксиксусной кислоты один из метаболитов — хлормуконовая кислота — затем метаболизируется в муконовую кислоту посредством восстановительного дехлорирования.

При следующем типе дегалогенирования фторфосфатные инсектициды, такие, как диизопропилфторфосфат, подвергаются дефторированию как у млекопитающих, так и у бактерий.

КОНЪЮГАЦИИ

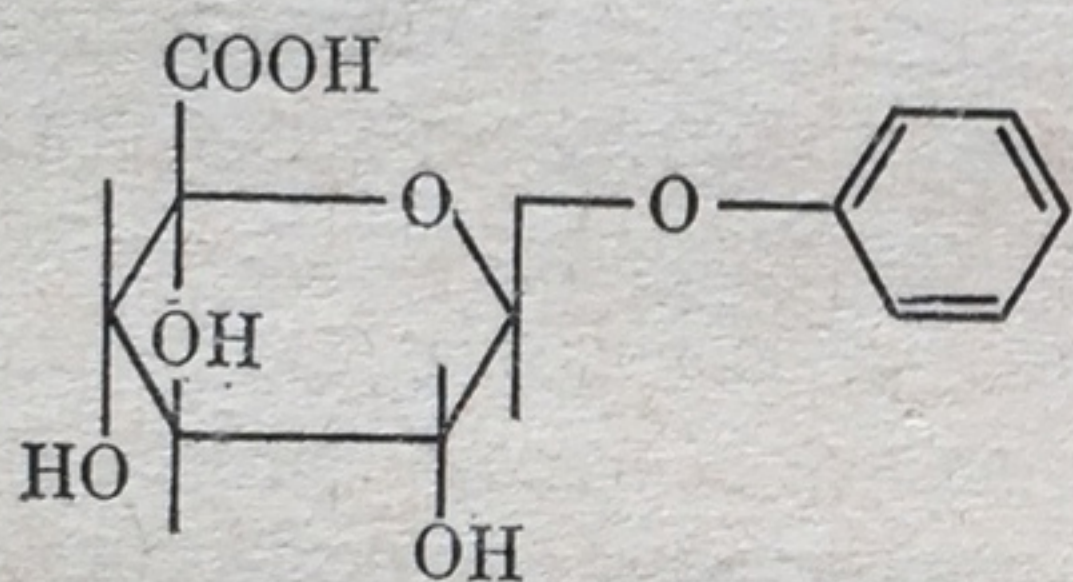
Хотя метаболические превращения не обнаруживают явного филогенетического развития, в конъюгационных механизмах наблюдаются изменения, которые могут быть связаны с эволюцией. Например, конъюгация с сахарами принимает форму глюкозидов в растениях, у бактерий, моллюсков и насекомых, однако у большинства позвоночных механизм взаимодействия изменился и вместо глюкозидов образуются глюкурониды.

Филогенетические изменения также обнаруживаются при пептидных конъюгациях, однако без прогрессивного развития. Конъюгация с глицином происходит у всех сухопутных животных. Наряду с этим у членистоногих образуются конъюгаты с аргинином, у рептилий и птиц участвует орнитин, а у человека и приматов — глутамин, причем выбор аминокислоты связан с типом азотного обмена у разных видов.

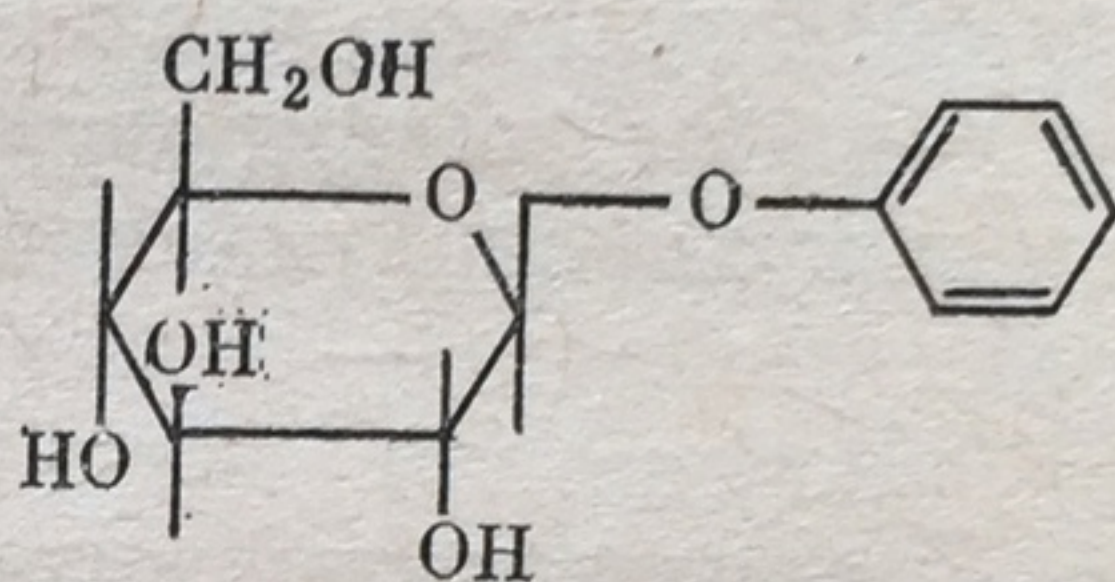
Это филогенетическое развитие конъюгационных механизмов подтверждается параллелизмом в эмбриональном разви-

тии. Ацетилирование, синтез эфирсульфатов и тиоцианатная конъюгация, осуществляемая роданазой, наблюдаются в эмбриональных тканях млекопитающих на самых ранних стадиях; конъюгации с глицином и орнитином появляются на среднем этапе развития, а глюкуронидная конъюгация возникает лишь перед самым рождением.

Гликозиды. Чужеродные соединения конъюгируются с сахарами, образуя два класса β -гликозидов, а именно β -глюкурониды и β -глюкозиды, в которых чужеродное соединение соединяется с глюкуроновой кислотой и глюкозой соответственно. Эти гликозиды обычно более полярны, чем исходный агликон, и удаляются с мест метаболической активности посредством выделения у животных, а у растений — посредством концентрации в вакуолях клеток листьев и других тканей.



Фенил- β -D-глюкуронид

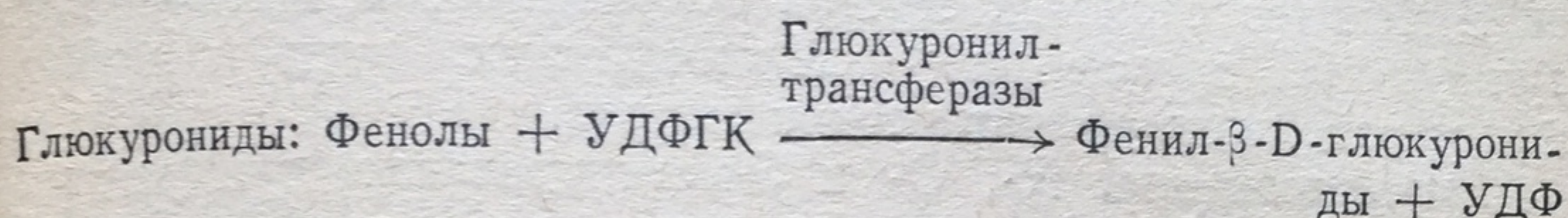
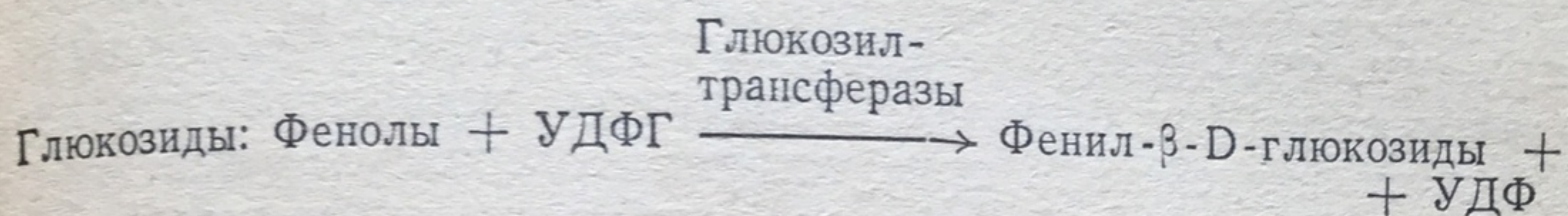


Фенил- β -D-глюкозид

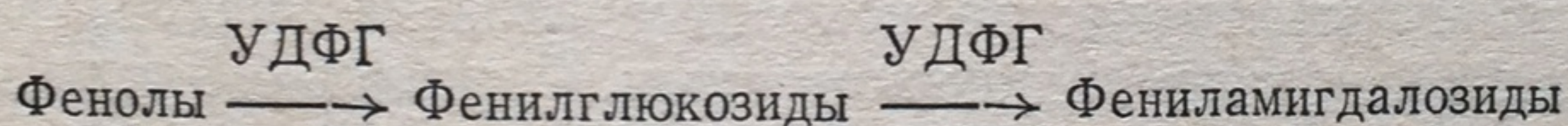
Глюкуронидные конъюгаты образуются у большинства млекопитающих, птиц, рептилий и амфибий, но не у рыб. У людей, домашних и лабораторных животных, верблюдов, слонов и сумчатых образуются как O-эфирные, так и O-сложноэфирные глюкурониды из ряда фенолов и карбоновых кислот. Кошки, однако, представляют собой исключение в этом отношении, и из-за отсутствия печеночной трансглюкуронилазы у них с трудом образуются глюкурониды. Вследствие этого они особенно чувствительны к токсическому действию фенолов. С другой стороны, рыбы обладают необходимыми ферментами, но у них не хватает кофермента уридиндифосфатглюкуроновой кислоты.

У насекомых образуются не глюкурониды, а глюкозидные конъюгаты, причем это единственный основной механизм детоксикации, отличающийся от такового у млекопитающих. Образование глюкозидов происходит в жировом теле саранчи и в других различных тканях насекомых. Этот механизм подобен образованию глюкуронидов в том, что источником углеводной части молекулы является уридиновый кофермент уридин-

дифосфатглюкоза. У моллюсков, подобно насекомым, образуются глюкозидные, а не глюкуронидные конъюгаты⁽¹⁰⁹⁾.



В растениях гликозиды образуются из природных субстратов, синтезируемых самими растениями, таких, как алкалоиды, и, кроме того, при дезинтоксикации чужеродных соединений. Образуются как эфирные, так и сложноэфирные гликозиды, и наряду с глюкозидами известны амигдалозиды. Образование глюкозида или амигдалозидов зависит от субстрата, вида растения и от соответствующих тканей растения. Например, в луковицах гладиолуса образуется с этиленхлоргидрином хлорэтилглюкозид, а с ортохлорфенолом — амигдалозид. Эти амигдалозиды образуются как глюкозиды посредством переноса глюкозы от УДФГ, за исключением того, что при образовании амигдалозидов переносятся две молекулы глюкозы.



Уридиндифосфатглюкоза также имеется в печени млекопитающих, однако отсутствие глюкозилтрансфераз препятствует образованию глюкозидов. Аналогично в некоторых растениях находится УДФГК, но из-за отсутствия глюкуронилтрансфераз в них не образуются глюкурониды. Необходимо отметить, однако, что глюкуронилглюкуронид (ср. с амигдалозидом) β -глицирретиновой кислоты — глицерризиновая кислота — встречается в корнях лакричника.

У бактерий, как и у растений, образуются глюкозиды как фенолов, так и кислот, с помощью УДФГ.

Эфирсульфаты. Конъюгация фенолов с сульфатом с образованием эфирсульфатов происходит у всех млекопитающих, включая китов, а также у птиц, рептилий и амфибий, но не у рыб. Среди беспозвоночных образование эфирсульфатов происходит у членистоногих, насекомых и, возможно, также у некоторых видов моллюсков. Различные природные прохромо-

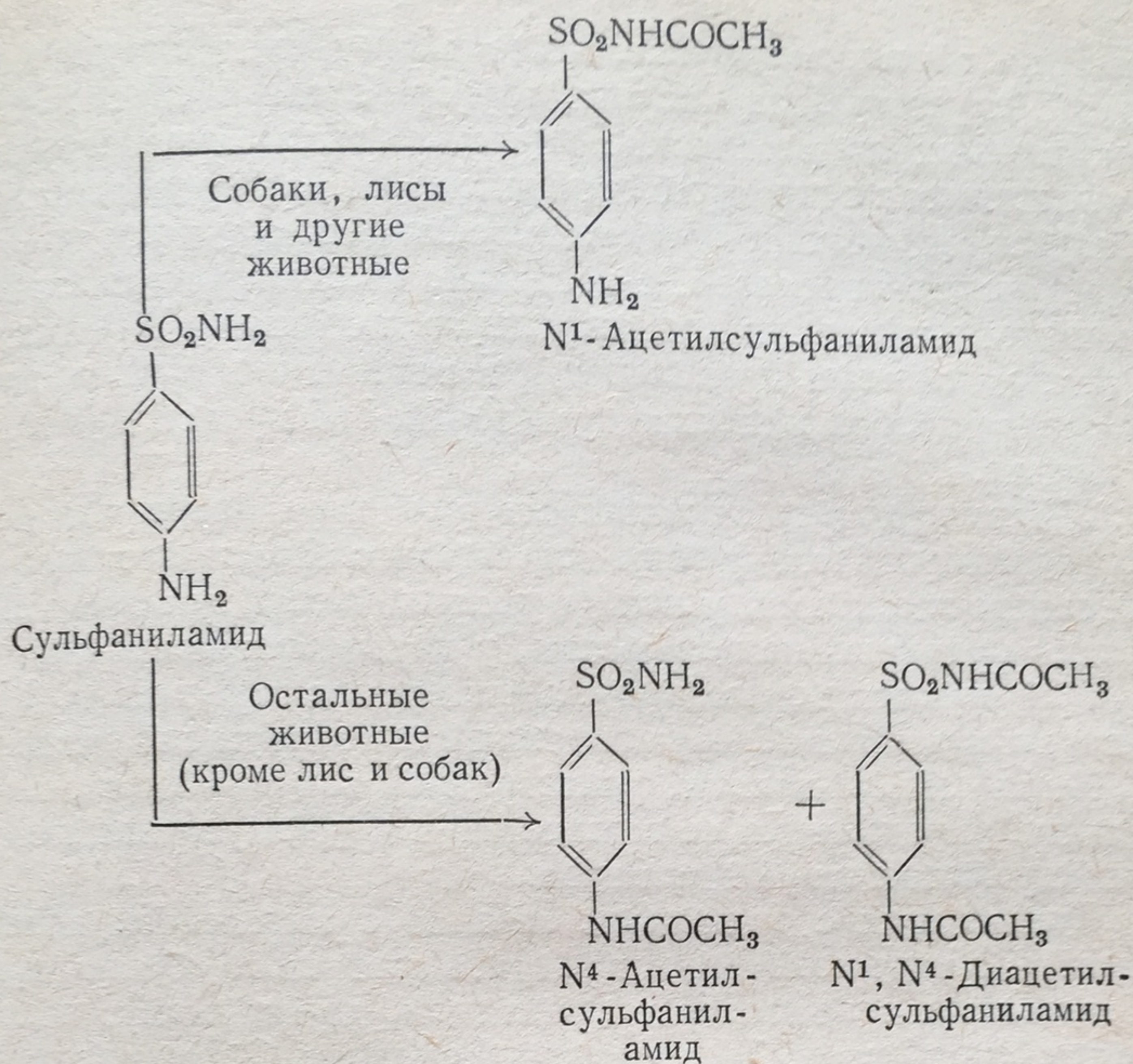
геновые эфирсульфаты (например, индоксилсульфат и 5-бром-индоксилсульфат) имеются у моллюсков: у них образуются индигокрасители «тириановый пурпур». Однако попытки обнаружить сульфатную конъюгацию чужеродных соединений у моллюсков были безуспешны, вероятно, вследствие гидролитического воздействия присутствующих арилсульфатаз.

Биосинтез сложных эфиров сульфаминовой кислоты или сульфаматов происходит у млекопитающих, птиц и пауков при метаболизме ароматических аминов.

Метилирование. N-, O- и S-метилирование чужеродных соединений наблюдается у многих животных, а также у некоторых микроорганизмов. N-метилирование гетероциклических азотистых соединений происходит у большинства млекопитающих, кур, лягушек и черепах, и, возможно, также у некоторых насекомых. O-Метилирование фенолов происходит у млекопитающих, а также у некоторых плесеней, но в то время как у млекопитающих метилируются только фенольные группы, в плесени гнилого дерева (*Lentinus lepideus*) метилируются и фенольная, и карбоксильная группы параоксикоричной кислоты. У большинства позвоночных и в некоторых плеснях тиоловые соединения также метаболизируются в их S-метилпроизводные и неорганические соединения серы, селена и теллура превращаются в их летучие диметиловые производные.

Ацетилирование. Ацетилирование ароматических аминосоединений и сульфамидов происходит у человека и у большинства лабораторных и домашних животных. Однако у собак не выделяются значительные количества ароматических аминов в виде ацетилированных производных. Это может быть обусловлено наличием ингибитора ариламинацетилтрансферазы, который находится в печени и почках собак⁽²¹⁷⁾, или высокой активностью ароматической дезацилазы печени собак, которая приводит к быстрому дезацетилированию как введенных ацетанилидов, так и ацетилированных производных, образованных *in vivo*. В противоположность этому у кроликов ароматические амины ацетилируются легко; у них имеется небольшое количество ароматической дезацилазы, и введенные ацетанилиды выделяются большей частью неизмененными. Однако у собак алифатические аминогруппы легко ацетилируются, и примечательно, что активность печеночной алифатической дезацилазы соответственно низкая.

У собак и лис может ацетилироваться также сульфамидная группировка сульфаминов, а при введении сульфаниламида выделяется с мочой N'-ацетилсульфаниламид, а не N⁴-ацетилсульфаниламид⁽⁴⁵⁾.



У птиц ацетируются ароматические амины, но у цыплят в почках находится большое количество ароматической дезацилазы, которая, следовательно, гидролизует ацетилированные метаболиты, как это происходит у собак. У некоторых амфибий (например, у жаб, но не у лягушек) и рыб также могут ацетилироваться ароматические амины, в то время как у рептилий эта конъюгация обычно не наблюдается. Известно, что у нескольких видов насекомых, например у саранчи, шелкопряда, большой вошинной моли, ацетируются ароматические амины, а также происходит их дезацетилирование.

Аналогичное ацетилирование и дезацетилирование также происходят в растениях; в конских бобах (*Vicia faba*) ацетируются как amino-, так и сульфамонильные группировки сульфаниламидов с образованием N¹- и N⁴-ацетил и N¹, N⁴-диацетилпроизводных, как это происходит у млекопитающих.

Пептидные конъюгации. Ароматические карбоновые кислоты дезинтоксигируются у животных посредством соединения с аминокислотами с образованием пептидных конъюгатов. Основной аминокислотой, участвующей в этой конъюгации, является глицин, но у некоторых классов животных в ней

участвуют и многие другие, такие, как орнитин, аргинин, глутамин, глутаминовая кислота, таурин, лизин и серин. У млекопитающих ароматические кислоты обычно конъюгируются и с глицином и с глюкуроновой кислотой, но у травоядных преобладает тенденция к конъюгации с глицином, у плотоядных — глюкуроновой кислотой, а всеядные, например люди, занимают в этом отношении промежуточное положение. Конъюгация с аминокислотами происходит и в печени, и в почках, за исключением собак и цыплят, у которых она происходит только в почках.

У всех сухопутных животных, рыб и ракообразных могут образовываться глициновые конъюгаты с ароматическими карбоновыми кислотами; у птиц и рептилий наряду с ними образуются орнитиновые конъюгаты, у паукообразных и многоножек образуются конъюгаты с аргинином и глутамином. У некоторых приматов образуются также конъюгаты с глутамином.

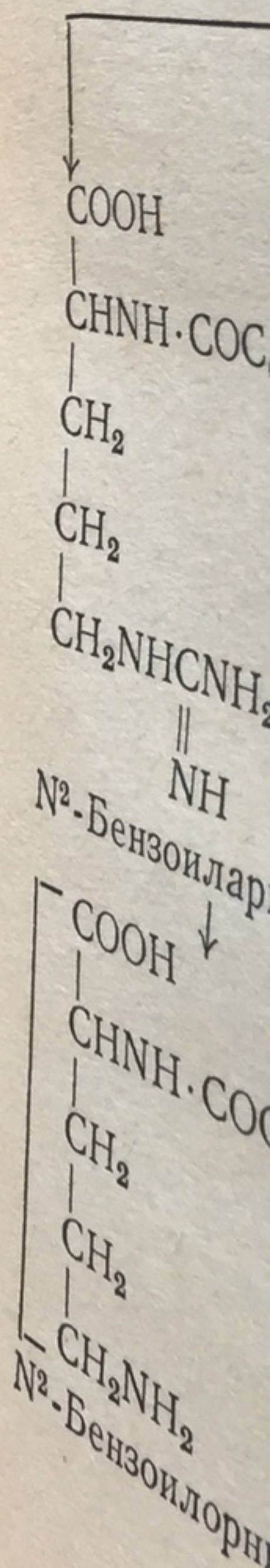
Выбор аминокислоты, участвующей в конъюгации, по-видимому, определяется ее важностью в промежуточном метаболизме у соответствующих видов.

Конъюгация с орнитином связана с выделением мочевой кислоты в виде конечного продукта азотистого обмена, и при образовании конъюгатов с орнитином, по-видимому, используется «отработанный» азот мочевой кислоты. Современные птицы и рептилии, очевидно, эволюционировали из класса доисторических рептилий, имевших урикотемический тип азотистого обмена, и у них развился другой механизм глициновой конъюгации, метаболически экономичный в отношении глицина. У рептилий, имеющих в основном урикотемический тип азотистого обмена [например, у ящериц и веретеницы ломкой (*Anguis fragilis*)], при дезинтоксикации используются главным образом орнитин, а у более примитивных рептилий (например, у черепах и аллигаторов), которые имеют частично урикотемический, частично уреотемический тип азотистого обмена, для пептидной конъюгации используется в равной степени и орнитин, и глицин. Интересно также отметить, что у куриного эмбриона конъюгация с орнитином впервые происходит на той стадии развития, когда появляется синтез мочевой кислоты.

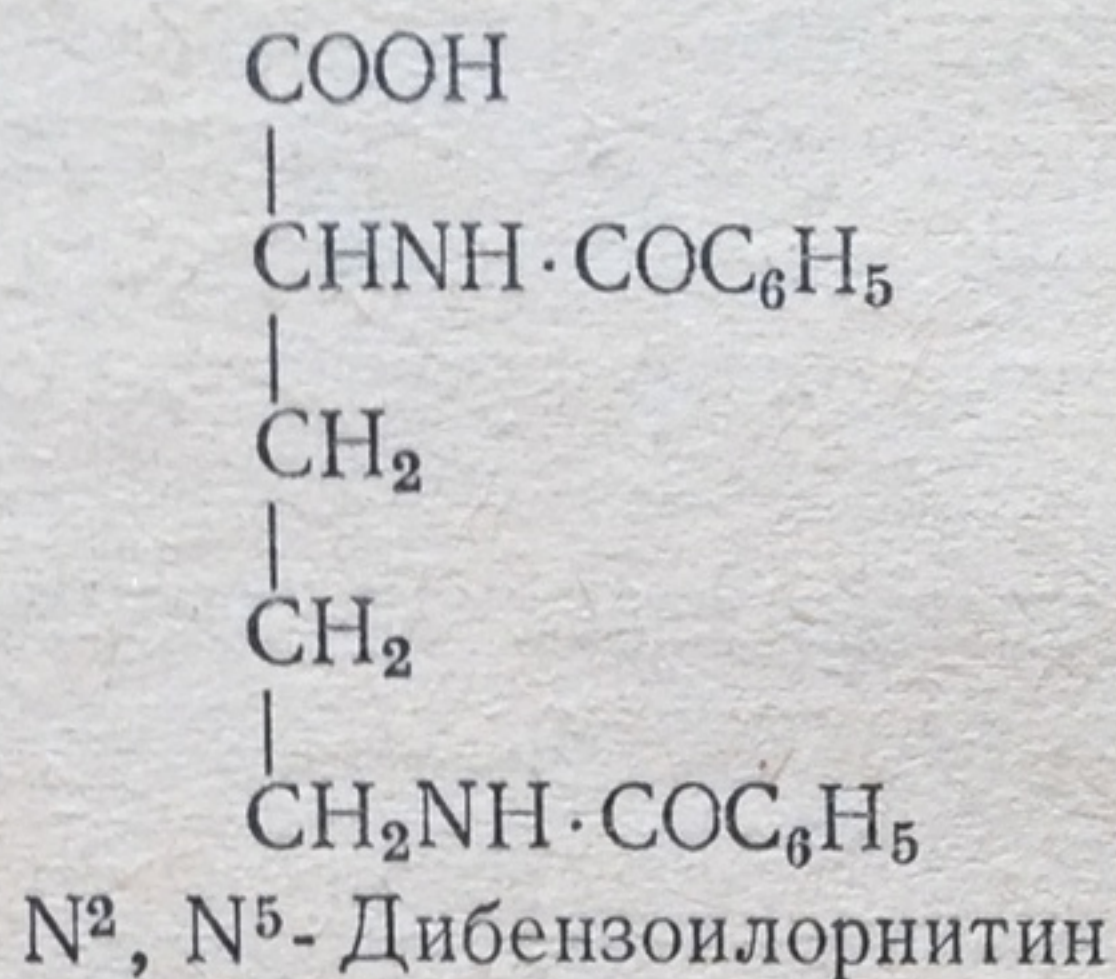
Орнитиновые конъюгаты, образующиеся у птиц, представляют собой N²-, N⁵-диарилсоединения. N²- и N⁵-моноарилорнитины, которые были обнаружены в экскрете, являются артефактами, образованными при последующем бактериальном разложении. Конъюгаты с орнитином образуются не у всех птиц. У цыплят, индеек, уток и гусей с этой аминокислотой конъюгируется бензойная кислота, а у голубей и горлиц син-

тезируется то-
лота (помимо
всех исследо-

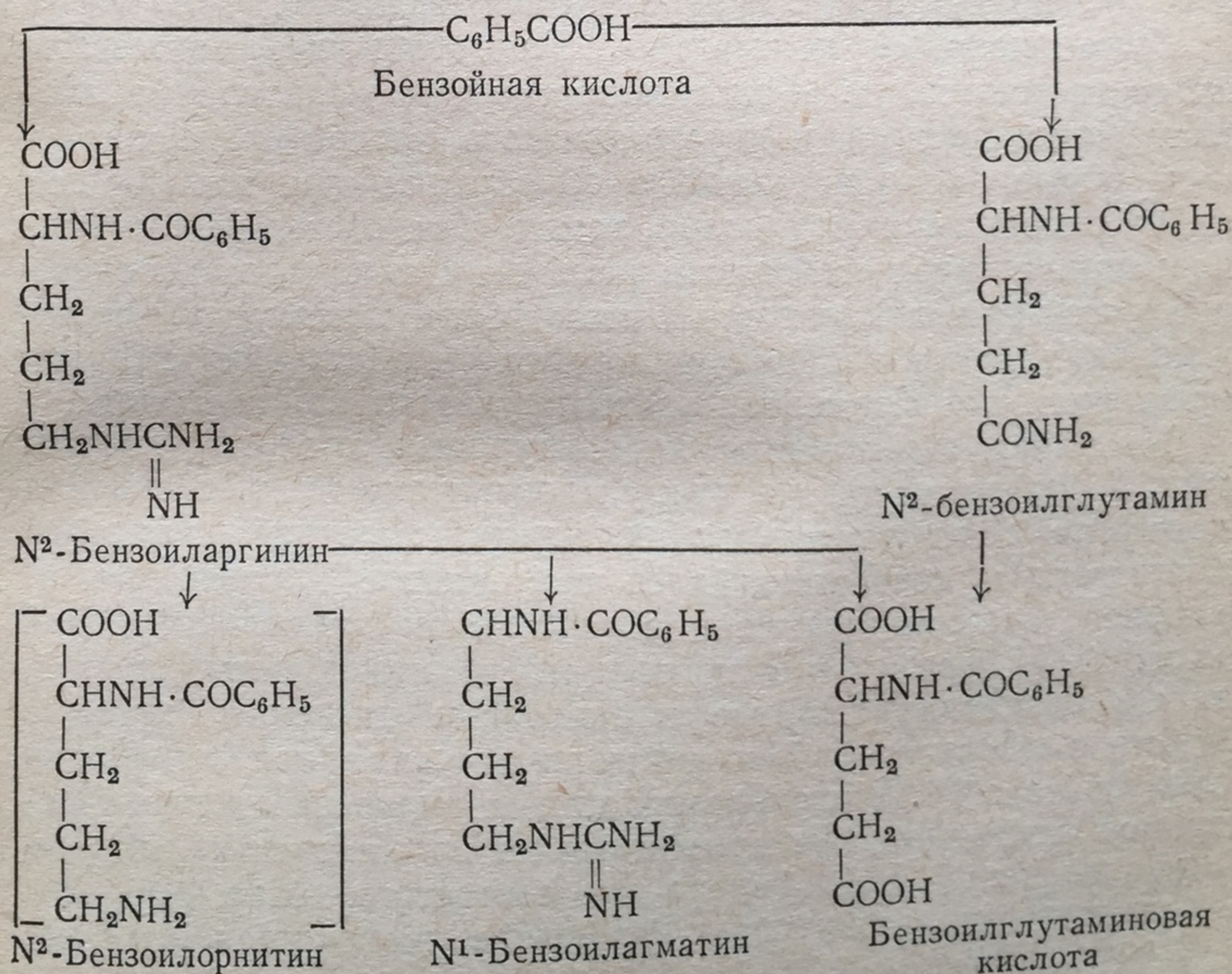
У пауко-
ногие и
матических
Примечате-
бытке. У
(*Boophilus*)
ной кислот
скорпион
тином.



тезируется только глициновый конъюгат — гиппуровая кислота (помимо бензоилглюкуронида, который образуется у всех исследованных видов птиц).



У паукообразных (клещи и пауки) и многоножек (двупарноногие и губоногие) для дезинтоксикации чужеродных ароматических кислот используется главным образом аргинин. Примечательно то, что у этих животных аргинин имеется в избытке. У паукообразных, в частности у кольчатого клеща (*Boophilus decoloratus*), также образуются конъюгаты бензойной кислоты с глутамином и глутаминовой кислотой, а у скорпионов (*Palamnaeus sp.*) образуются конъюгаты с агматинном.



Конъюгаты с аргинином и глутамином считаются первичными метаболитами, а конъюгаты с глутаминовой кислотой и агматинном образуются из них при последующем метаболизме^(164, 164a).

Конъюгация с глутамином наблюдается также у человека и антропоидных обезьян при дезинтоксикации фенилуксусной кислоты и, по-видимому, и в этом случае аминокислота, используемая для конъюгации, образуется за счет «отработанного» азота.

Известна также конъюгация ароматических кислот с дипептидами вместо аминокислот. Хинальдиновая кислота (хинолин-2-карбоновая кислота), введенная кошкам, выделяется с мочой в виде хинальдиглицилтаурина и хинальдиглицилглицина. Однако ни у крыс, ни у кроликов эти конъюгаты не образуются, и вместо этого хинальдиновая кислота выделяется в основном неизменной или в виде глицинового конъюгата⁽¹⁹⁰⁾. Это аномальное выделение пептидных конъюгатов у кошек происходит, возможно, при помощи дополнительного механизма дезинтоксикации, что компенсирует нарушенную способность образования глюкуронидов.

У растений ароматические кислоты дезинтоксицируются главным образом путем образования гликозидов, но сообщалось и о конъюгации с аспарагиновой кислотой.

Глютатионовые конъюгаты. Глютатионовые конъюгаты, их соответствующие N-ацетилцистеиновые производные, меркаптуровые кислоты и неустойчивые в кислой среде премеркаптуровые кислоты, которые образуются при метаболизме ароматических углеводородов, таких, как нафталин, были обнаружены в виде метаболитов различных чужеродных соединений у человека, лабораторных животных и насекомых. Однако у морских свинок меркаптуровые кислоты образуются с трудом из-за нехватки фермента, ацетилирующего арилцистеины.

Механизм образования меркаптуровых кислот у насекомых, вероятно, такой же, как у млекопитающих, т. е. сначала конъюгация с глютатионом с последующим превращением этого конъюгата в соответствующее цистеиновое производное и, наконец, ацетилирование с образованием премеркаптуровой кислоты. У саранчи в отличие от млекопитающих выделяются также неацетилированные производные цистеина, которые вместе с глютатионовыми конъюгатами являются основными метаболитами⁽⁶⁴⁾. У нескольких других видов насекомых образуются глютатионовые конъюгаты из ароматических галогидных соединений. Установлено, что соответствующие ферменты отличаются от аналогичных ферментов, имеющих у млекопитающих⁽⁶⁵⁾.

дит
насе
факт
гекса
югаты

C_6H_5O

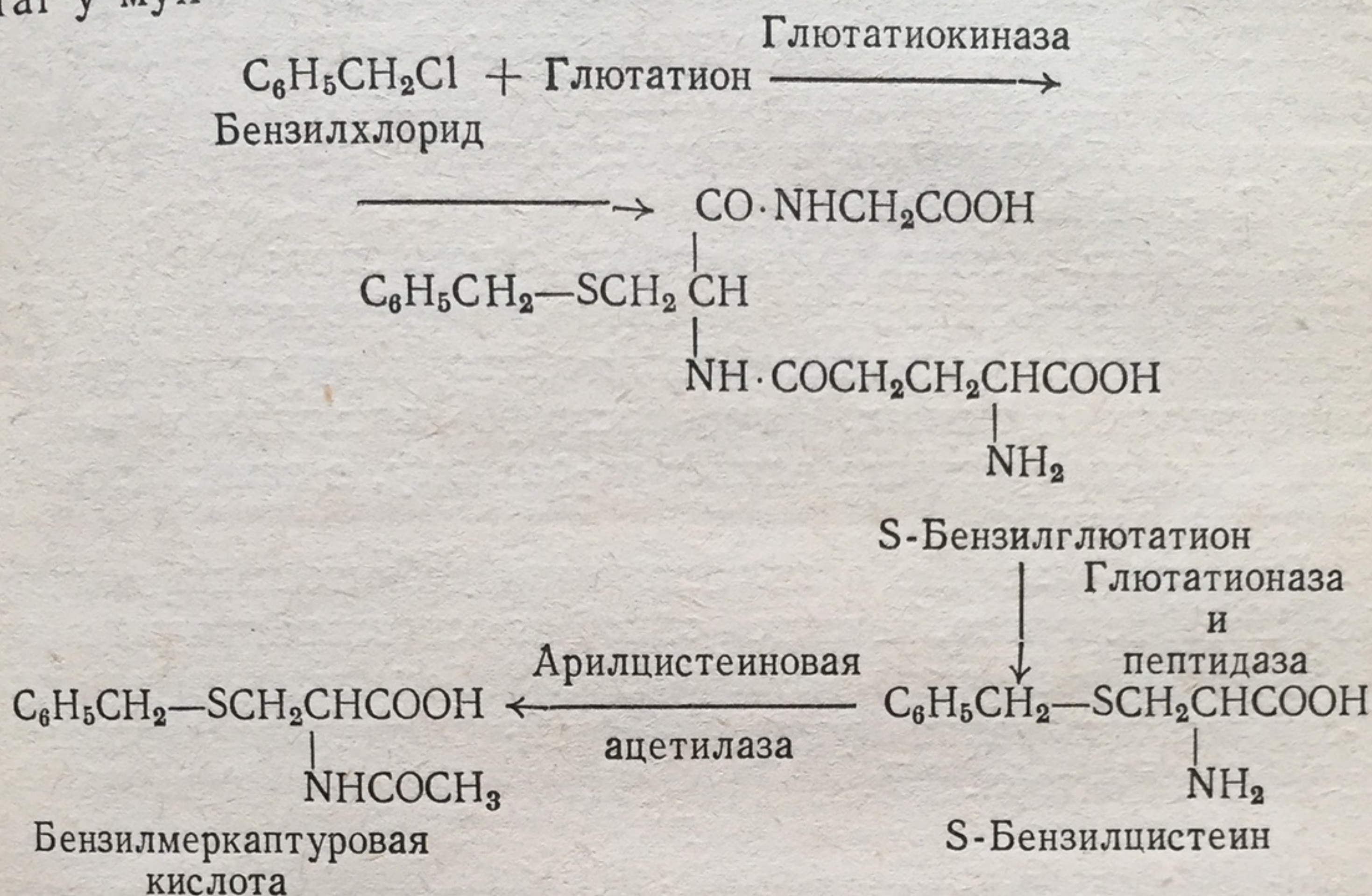
Бенз

Обра

конъюг
стая из
встречае
позвоно
рый осу
ях, а у
ется в п
видов ко
лягушек
содержа
также на
Второ
ионов не
исходит

Больш
соединени
тех же ме
6—262

Глютатионовая конъюгация, по-видимому, также происходит при метаболизме некоторых хлорированных инсектицидов у насекомых, так как глутатион является неотъемлемым кофактором при дегидрохлорировании ДДТ, а пентахлорциклогексан, метаболит гаммексана, образует глютатионовый конъюгат у мух⁽³⁰²⁾.



Образование тиоцианатов. Дезинтоксикация цианида путем конъюгации с серой с образованием тиоцианата — самая простая из всех конъюгаций, широко распространена в природе и встречается как у человека и других позвоночных, так и у беспозвоночных, растений и бактерий. Фермент роданаза, который осуществляет эту конъюгацию, находится в митохондриях, а у позвоночных он в наибольшем количестве обнаруживается в печени и почках. Концентрация фермента у различных видов колеблется в больших пределах и является наивысшей у лягушек и кальмаров. У людей и лабораторных животных его содержание меньше, а у собак меньше всего. Роданаза была также найдена у рыб и кишечных глистов.

Второй вид конъюгации с серой, а именно превращение ионов некоторых металлов в их нерастворимые сульфиды, происходит у насекомых.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Большинство видовых различий метаболизма чужеродных соединений связано с количественными различиями одних и тех же механизмов. Дезинтоксикация посредством различных

механизмов встречается редко; несколько известных примеров гликозидных и пептидных конъюгаций рассмотрены выше.

Количественные различия в метаболизме чужеродных соединений зависят от скоростей реакций альтернативных метаболических путей, которые, в свою очередь, определяются главным образом следующими соображениями.

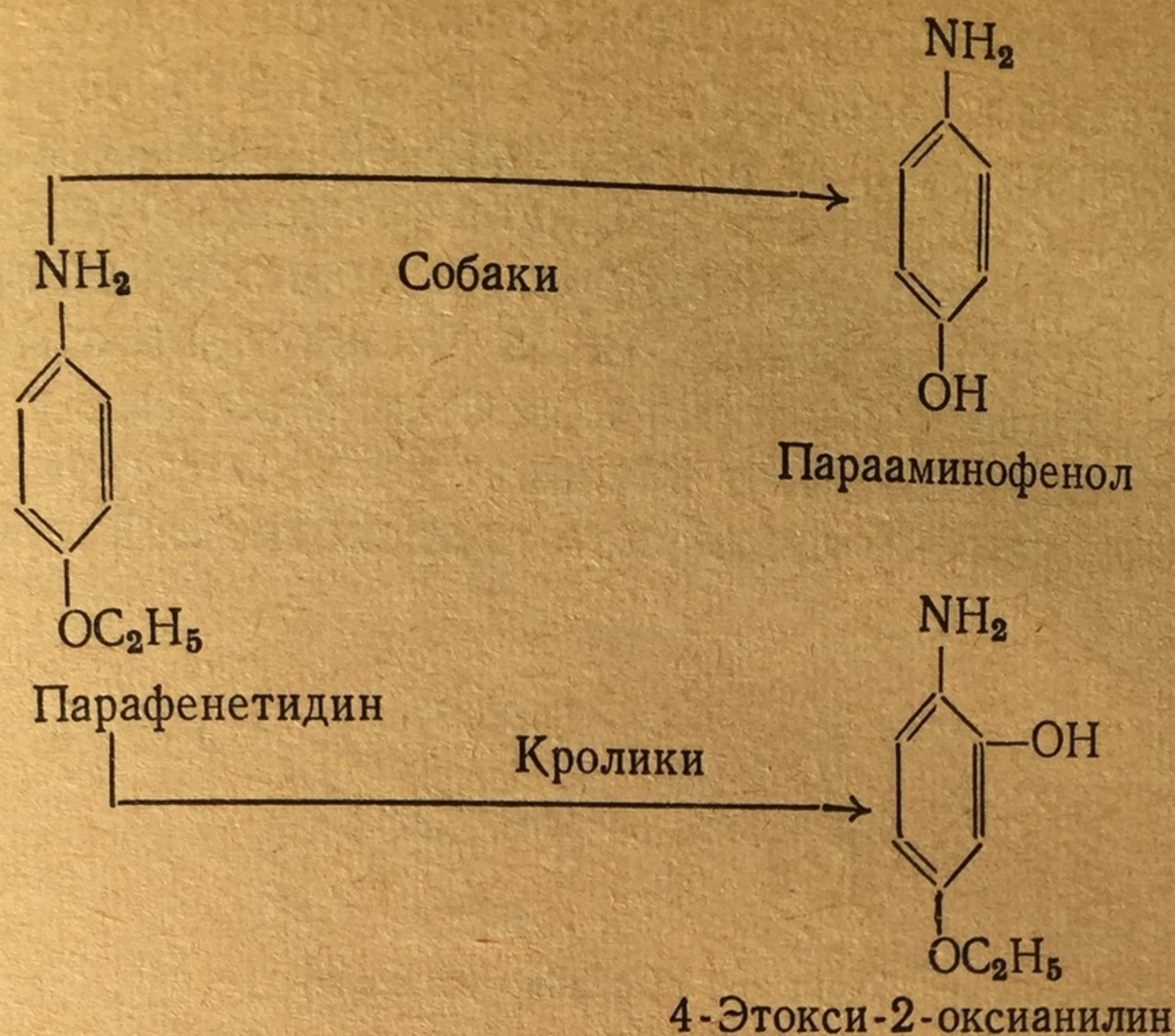
1. Характеристики видов животных: а) относительная концентрация различных дезинтоксигирующих ферментов; б) концентрация коферментов и косубстратов (например, УДФГК, ФАФС, глицин и т. д.).

2. Характеристики чужеродного соединения: а) его химическая и физическая природа, которая определяет возможную ферментативную реакцию; б) количество, которое определяет концентрацию в тканях. На скорости ферментативных реакций концентрация субстрата влияет по-разному, в зависимости от кинетики реакций.

Видовое различие в концентрации дезинтоксигационного фермента, вероятно, является одной из основных причин количественного различия в метаболизме. Это показано на примере 7-гидроксилирования кумарина⁽⁷⁶⁾ и 2-и 4-гидроксилирования бифенила⁽⁷⁷⁾ (табл. 15).

Таблица 15. Видовые различия в 7-гидроксилировании кумарина и 2- и 4-гидроксилирования бифенила [P. J. Creaven и др.^(76,77)]

Виды	Активность кумарин-7-гидроксилазы (мкмоль продукта/г печени/час)	Активность бифенилгидроксилазы (мкмоль продукта/г печени/час)	
		2-гидроксилаза	4-гидроксилаза
Нутрия	1,3	0,25	6
Кролики (Chinchilla)	1,0	0	2
Морские свинки	0,45	0	1,4
Белые крысы	0	0	1,4
Мыши (порода A ₂ G)	0	2,2	6,0
Кошки	0,3	0,2	0,9
Куры	0,2	0	1,7
Саранча	0	—	—
Лягушки	—	0,1	1,1
Форель	—	0	0,2



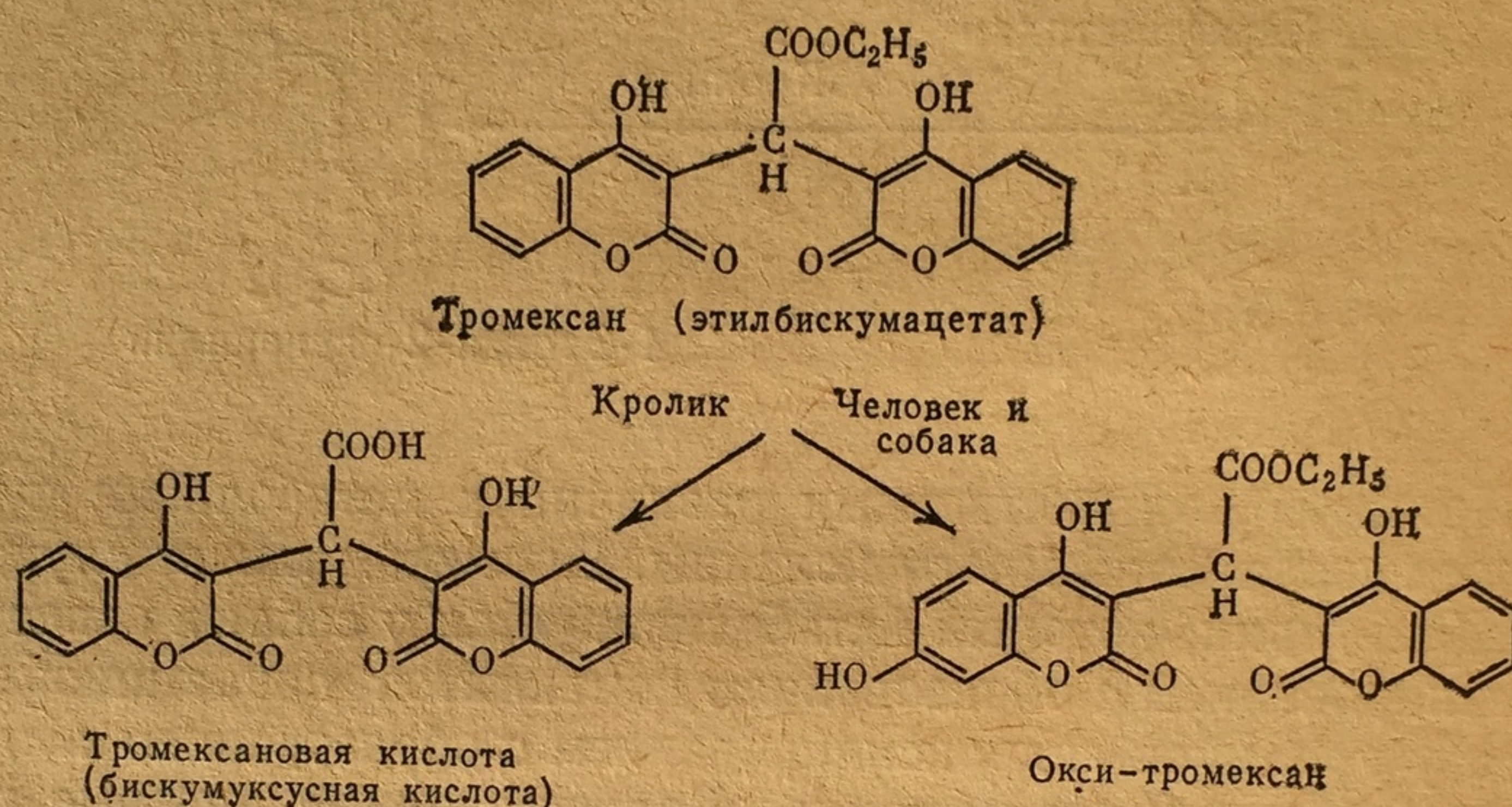
Примеры количественных различий в метаболизме чужеродных соединений многочисленны. Примером может служить парафенетидин, который метаболизируется у собак в основном деэтилированием с образованием конъюгатов парааминофенола, а у кроликов гидроксилированием с образованием конъюгатов 4-этоксигидроксианилина. Количественные видовые различия в метаболических превращениях имеют место также в случае анилина (см. табл. 12), 2-ацетиламинофлюорена (см. табл. 13) и бифенила (см. табл. 15).

Аналогичное видовое различие в конъюгации наблюдается при метаболизме сульфадиметоксина (мадрибона) (табл. 16)⁽⁴⁴⁾.

Таблица 16. Сравнительный метаболизм сульфадиметоксина (мадрибона) у млекопитающих [J. W. Bridges и др. ^(44, 44a)]

Виды	Скорость выделения с мочой (% дозы за 24 часа)	Выделенный продукт (% дозы)			
		в неизмененном виде	N ⁴ -ацетил	N ⁴ -глюкуронид	N ¹ -глюкуронид
Люди	25	2	5	2	16
Обезьяны	42	3	9	—	29
Собаки	24	16	0	3	5
Крысы	9	4	4	<1	1
Морские свинки	20	3	13	—	1
Кролики	43	1	40	2	0

То, что общая скорость дезинтоксикации чужеродного соединения зависит не от пути метаболизма, а от других факторов, иллюстрируется на примере метаболизма антикоагулянта тромексана. У человека и кроликов тромексан дезактивируется примерно с одинаковой скоростью, но в основном различными метаболическими реакциями, а именно ароматическим гидроксилированием у человека и деэстерификацией у кроликов. Однако, хотя у собак этот препарат метаболизируется в основном так же, как и у людей, это происходит значительно медленнее.



Сложная природа этих количественных различий чрезвычайно затрудняет какое-либо предсказание возможных путей метаболизма чужеродных соединений. Это касается предсказаний, основанных как на знании метаболизма данного соединения у других видов, так и на знании метаболизма подобных соединений у исследуемого вида. Например, у людей, кроликов, овец и других видов бензойная кислота дезинтоксицируется почти полностью конъюгацией с глицином, а у собак бензойная кислота конъюгируется в основном с глюкуроновой кислотой. С другой стороны, метааминобензойная кислота конъюгируется преимущественно с глицином как у собак, так и у кроликов.

Эта проблема особенно касается исследования терапевтической активности и безопасности новых лекарств для человека, поскольку приложимость результатов исследования метаболизма, токсикологии и фармакологии на лабораторных животных к оценке таковых у человека в настоящее время очень ограничена. Без сомнения, более интенсивные исследования метаболизма чужеродных соединений у различных ви-

дов, особенно количественные и кинетические исследования, в конечном счете сделают возможным более точное предсказание путей метаболизма и тем самым позволят создавать лекарства и пестициды с желаемой избирательной токсичностью.

Л и т е р а т у р а

Ribbons D. W. The microbiological degradation of aromatic Compounds. Rep. Prog. Chem., 1966, 62, 445—468.

Smith J. H. Detoxication mechanisms. Ann. Rev. Ent., 1962, 7, 465—480.

Smith J. N. Comparative biochemistry of detoxification. Comparative Biochemistry, ed. by Florkin M. and Mason H. S. Academic Press, New York, 1964, 6, 403—457.

Часть II

ЧАСТНАЯ БИОХИМИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Глава 8

ЧУЖЕРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Природа столь же плодovита в синтезе чужеродных соединений, как современная химическая промышленность, так что задолго до наступления эры синтетических химикалиев существовали многочисленные токсические соединения природного происхождения, которые проникали в организм животного в основном с пищей.

Эти чужеродные соединения могут быть растительного происхождения, входить в состав овощей, фруктов и грибов, употребляемых в виде пищи (например, гликозиды, алкалоиды, терпены и ароматические кислоты). Они могут также образовываться при ферментации или гниении пищевых продуктов, как, например, спирты, альдегиды и сложные эфиры, образованные во время ферментации, амины, найденные в сыре и порченой рыбе, и продукты микробиологического синтеза, такие, как афлатоксин и антибиотики. Далее, чужеродные соединения могут образовываться посредством микробиологического метаболизма пищевых остатков в желудочно-кишечном тракте. Например, аминокислоты превращаются в амины, фенолы и индолы, а растительные флавоноиды подвергаются разрыву кольца и дегидроксилированию с образованием феноловых кислот. Более того, в процессе приготовления пищи, даже в первобытные времена, к природной пище добавлялись чужеродные соединения. К ним относится множество фенолов и углеводов, которые попадают в пищу из дыма при ее приготовлении.

Ферментативные механизмы, посредством которых метаболизируются чужеродные соединения, наиболее вероятно, развились специально для защиты организма животного от накопления этих соединений природного происхождения и от их токсических воздействий. Теперь эти же самые механизмы метаболизируют большое количество искусственно созданных химических веществ, которые в виде медикаментов, пищевых добавок, пестицидов и т. д. образуют основную часть окружающей нас химической среды.

Поэтому все типы реакций, связанные с метаболизмом чужеродных соединений, следует рассмотреть в сопоставлении с этими природными соединениями. Важно то, что хлорированные пестициды, структура которых не встречается в природе, метаболизируются в тканях млекопитающих с трудом, а в некоторых случаях вовсе не метаболизируются. Ароматические нитросоединения (например, антибиотики, хлорамфеникол и азомицин) также редко встречаются в природе, но восстановление ароматических нитрогрупп является вполне характерной реакцией при метаболизме чужеродных соединений. Поэтому возможно, что природные субстраты нитроредуктазы, и, по-видимому, также азоредуктазы отличаются от ароматических нитро- и азосоединений. Однако микроорганизмы *Streptomyces thioluteus* окисляют парааминобензоат в паранитробензоат⁽²⁰³⁾, и возможно, что нитросоединения образуются из аминов и аминокислот микроорганизмами желудочно-кишечного тракта.

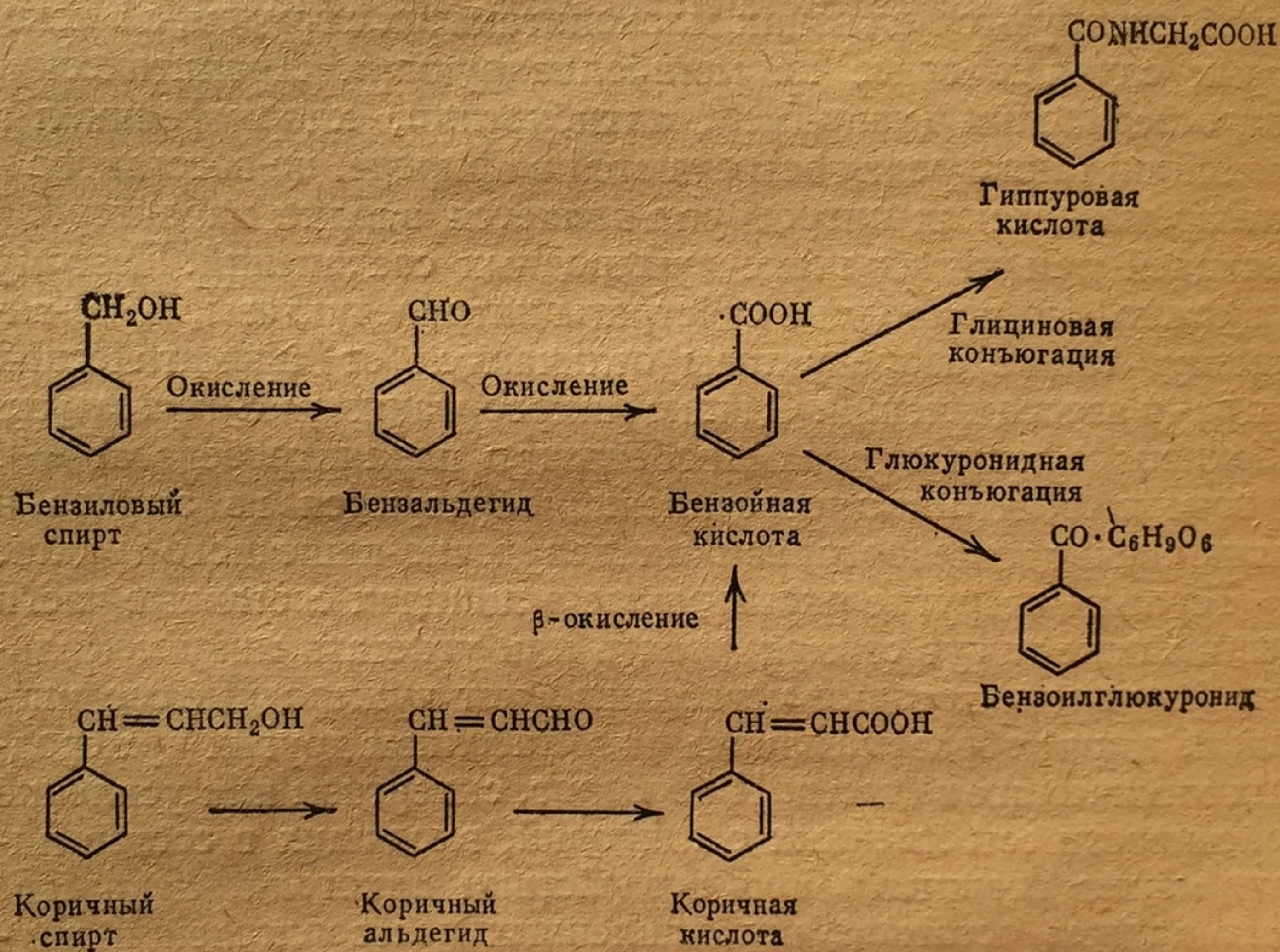
Терпены и другие растворимые в липидах составные части пищи также могут стимулировать или угнетать микросомальные ферменты, которые метаболизируют чужеродные соединения и, таким образом, влиять на метаболизм других чужеродных химических веществ. И наоборот, синергизм или усиление токсичности естественных соединений, входящих в состав пищи, может возникать при воздействии алкоголя, лекарств, пестицидных остатков, промышленных растворителей и других химических агентов.

СПИРТЫ, АЛЬДЕГИДЫ И СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ

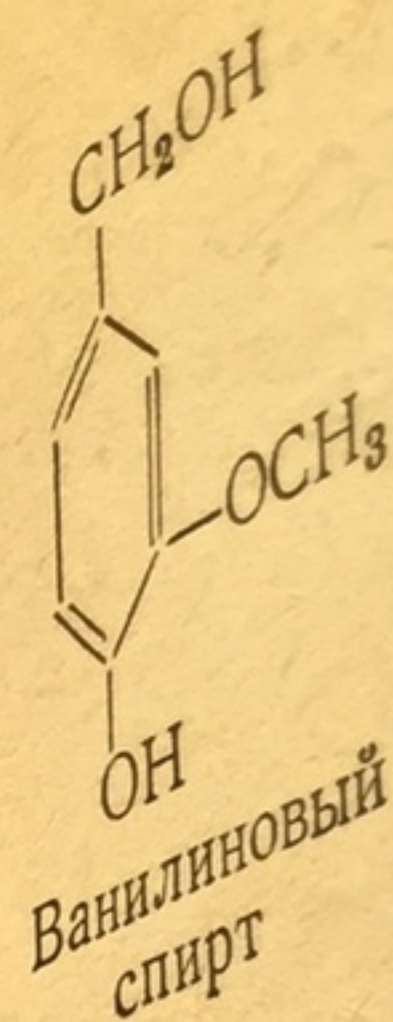
В пищевых продуктах растительного происхождения находится много спиртов как в свободном состоянии, так и в виде сложных эфиров. Большинство алифатических спиртов метаболизируется по нормальным путям промежуточного метаболизма, а многоатомные сахарные спирты, эритрит ($C_4H_{10}O_4$) и маннит ($C_6H_{14}O_6$), выделяются в мочу в основном неизмененными.

Ароматические спирты, бензиловый и коричный спирты, широко распространены в виде сложных эфиров в растительных эфирных маслах, а фенольный спирт — салициловый спирт — встречается в растительном гликозиде салицине. В организме животного сложные эфиры быстро гидролизуются эстеразами, а продукты гидролиза затем метаболизируются окислением и конъюгацией. Бензиловый и салициловый спирты образуют соответствующие кислоты, бензойную и салициловую.

Коричный спирт тоже претерпевает β -окисление боковой цепи, образуя в конце концов бензойную кислоту.

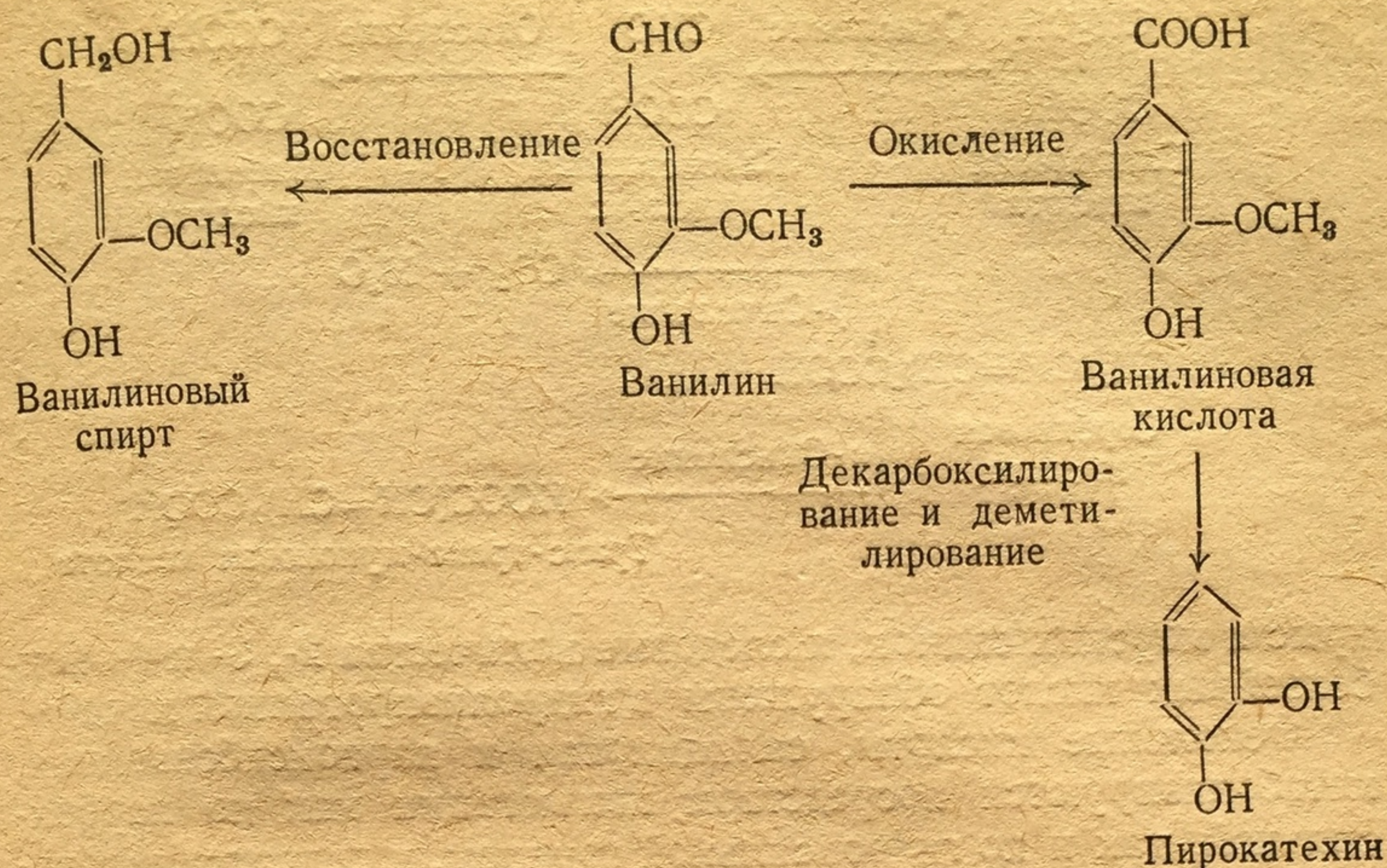


Ароматический бензальдегид образуется при гидролизе цианоформных гликозидов, а анисовый альдегид встречается в эфирных маслах. Оба альдегида метаболизируются окислением соответственно в бензойную и анисовую кислоты, которые затем выделяются в виде глициновых и глюкуронидных конъюгатов. Фенольный альдегид ванилин находится в плодах ванили и бальзамах и входит в состав лигнинов. У крыс он метаболизируется в конъюгаты ванилина, ванилиновую кислоту, ванилиновый спирт и катехол.



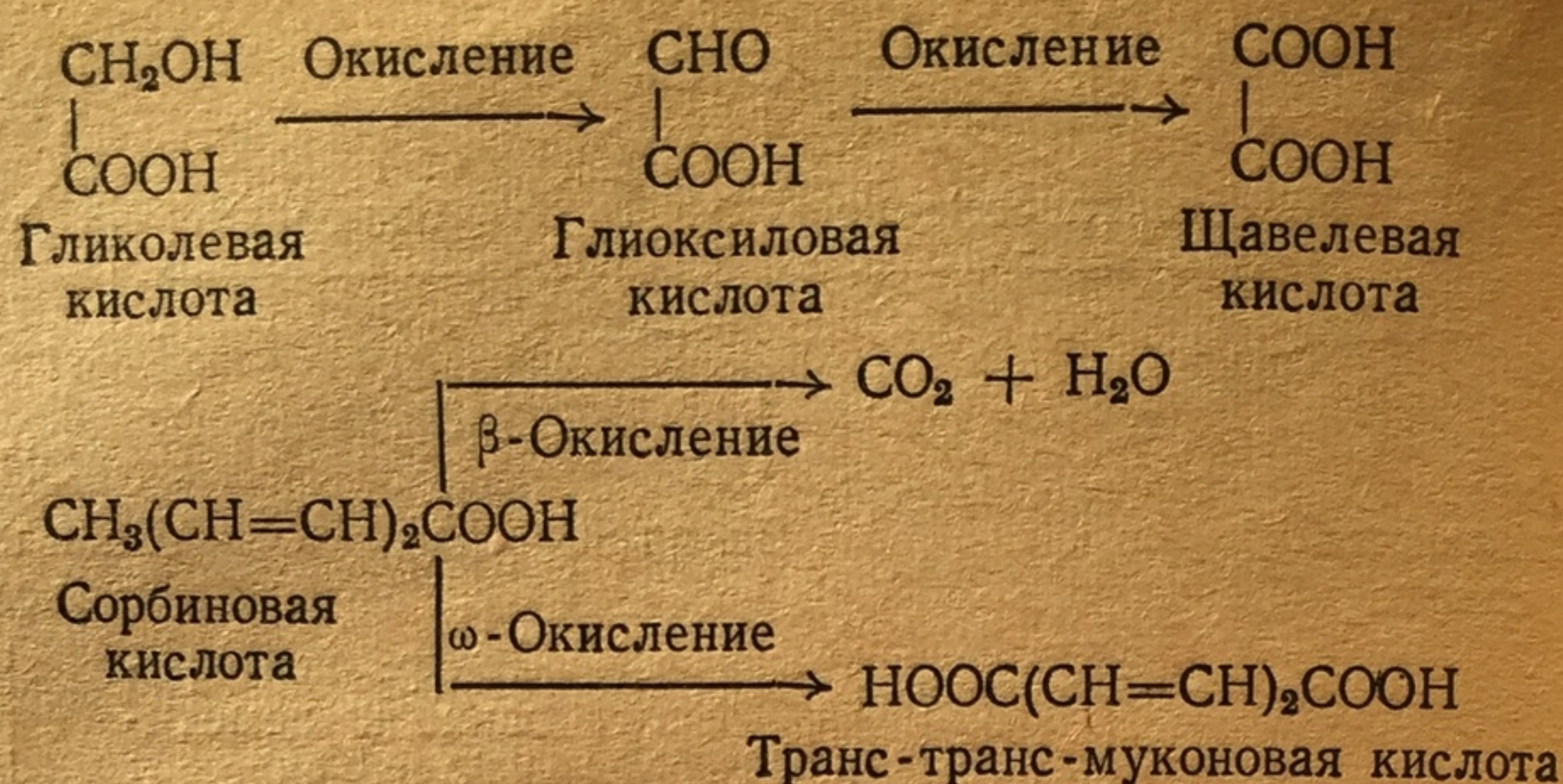
Кислоты

ких кислот
чем последн
камеди и см
каменная и
сахарном тр
многих дру
ягодах ряб
ются с моче
ляется в гли
Сорбиновая
ем в двуок
окислением
Аромати
ричная —
эфирных ма
ная кислот
тов; протон
их солей в
кислота п
Бензойная
кислотой,
Количество
зависимост
болезни по



Кислоты. Ткани растений содержат множество органических кислот как в виде солей, так и в виде сложных эфиров, причем последние встречаются главным образом в эфирных маслах, камеди и смоле. Чужеродные алифатические кислоты, виннокаменная и гликолевая, найдены в винограде, помидорах и сахарном тростнике, щавелевая кислота встречается в ревене и многих других растениях, а сорбиновая кислота находится в ягодах рябины. Виноградная и щавелевая кислоты выделяются с мочой в неизмененном виде. Гликолевая кислота окисляется в глиоксиловую кислоту, а затем в щавелевую кислоту. Сорбиновая кислота в основном метаболизируется β -окислением в двуокись углерода, а следы (0,1% дозы) превращаются окислением в транс-транс-муконовую кислоту.

Ароматические кислоты — бензойная, салициловая и коричная — находятся в виде сложных эфиров в растительных эфирных маслах, камеди и смоле; параоксибензойная и коричная кислоты находятся в дельфинидиновых гликозидах цветов; протокатеховая и хлорогеновая кислоты найдены в виде их солей в муке и кофейных бобах соответственно. Коричная кислота подвергается β -окислению в бензойную кислоту. Бензойная кислота конъюгирует с глицином и глюкуроновой кислотой, образуя гиппуровую кислоту и бензоилглюкуронид. Количественные отношения этих двух конъюгатов меняются в зависимости от дозы и вида животного и на них заметно влияют болезни печени. Бензойная кислота также гидроксится у



крыс и морских свинок, и следовые количества 2-, 3- и 4-оксибензойных кислот обнаружены в гидролизованной моче^(1b).

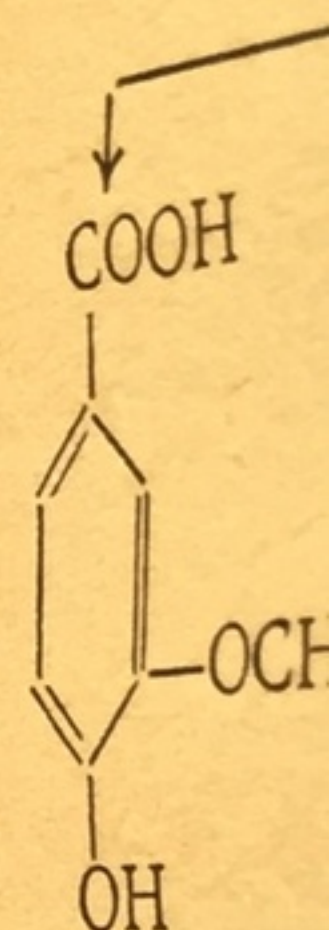
Фенольные кислоты, салициловая и параоксибензойная, метаболизируются посредством конъюгации как по карбоксильной, так и по гидроксильной группам, и гидроксильрованием ароматического кольца с образованием небольших количеств гентизиновой кислоты (2,5-диоксибензойная кислота) и протокатеховой кислоты (3,4-диоксибензойная кислота) соответственно.

Протокатеховая и гомопротокатеховая кислоты образуются главным образом при метаболизме растительных флавоноидов и танинов. Они метаболизируются посредством О-метилирования и дегидроксилирования и конъюгированием с глюкуроновой кислотой или сульфатом по одной из гидроксильных групп. Метаболизм (карбокси- C^{14})-протокатеховой кислоты⁽⁸⁴⁾ и (карбокси- C^{14})-гомопротокатеховой кислоты⁽²⁸⁹⁾ исследовался в количественном отношении соответственно на крысах и кроликах. Кишечная микрофлора дегидроксилирует как 3-, так и 4-гидроксильные группы, однако основными продуктами являются метаоксикислоты.

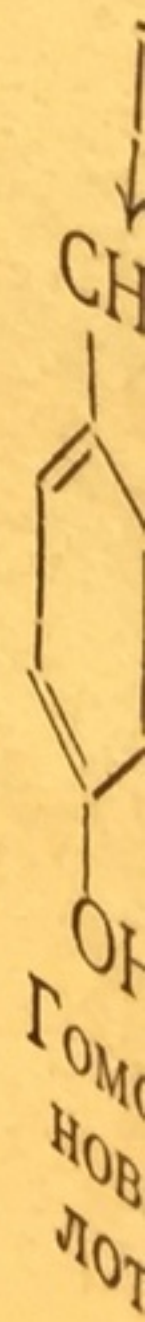
Хлорогеновая кислота — это сложный эфир кофейной и хинной кислоты. Кофейная кислота метаболизируется у крыс О-метилированием, дегидроксилированием и восстановлением ненасыщенной боковой цепи, образуя следующие фенольные кислоты: 4-окси-3-метоксикоричную кислоту (феруловая кислота), 4-окси-3-метокси-3,4-диокси- и 3-оксифенилпропионовые кислоты.

Хинная кислота метаболизируется у человека и некоторых обезьян^(348a) в бензойную кислоту, однако у других животных этого не наблюдается. Эта ароматизация хинной кислоты является сложным процессом, включающим дегидратацию, дегидроксилирование и дегидрогенирование и, вероятно, происхо-

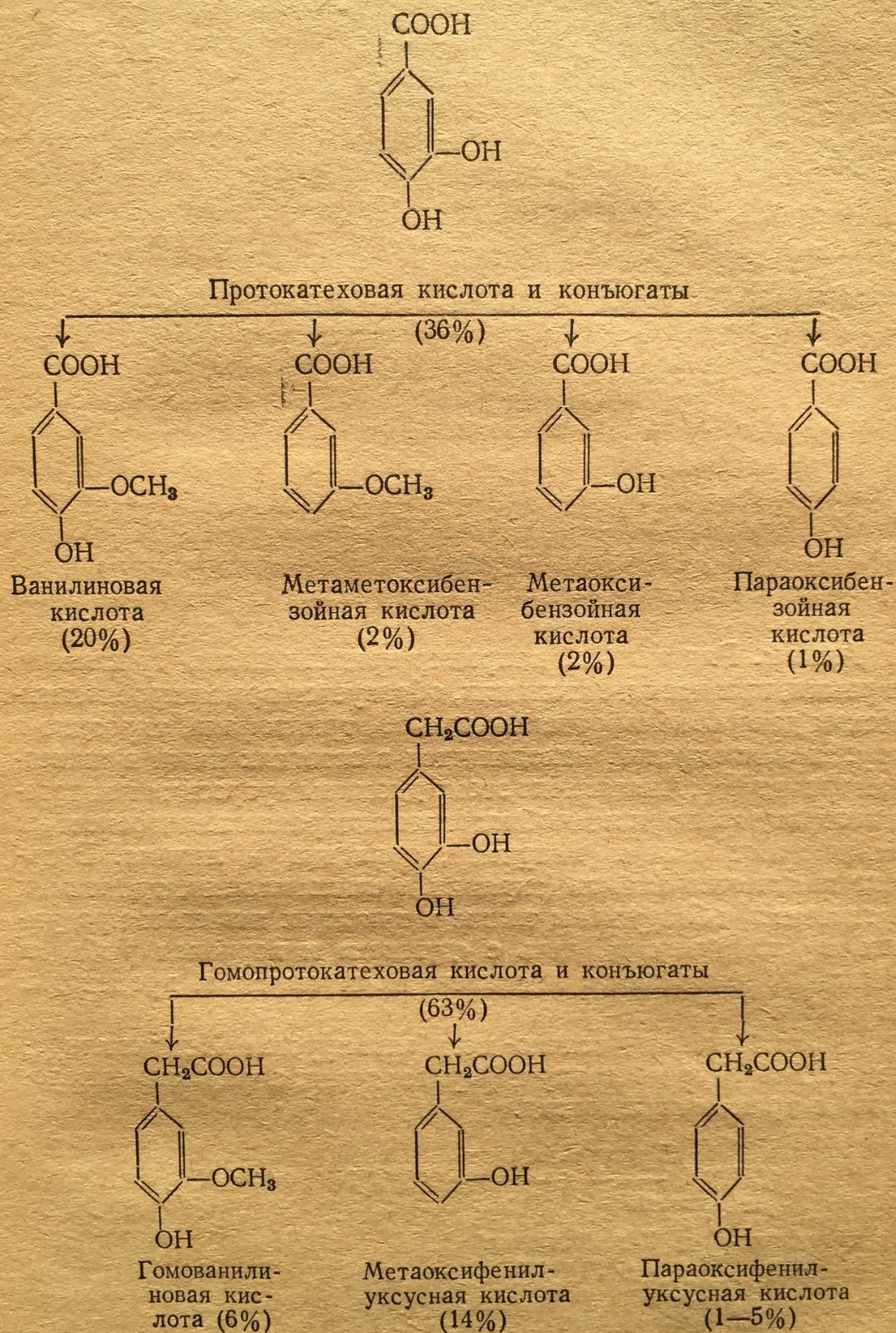
дит, по край
организмам

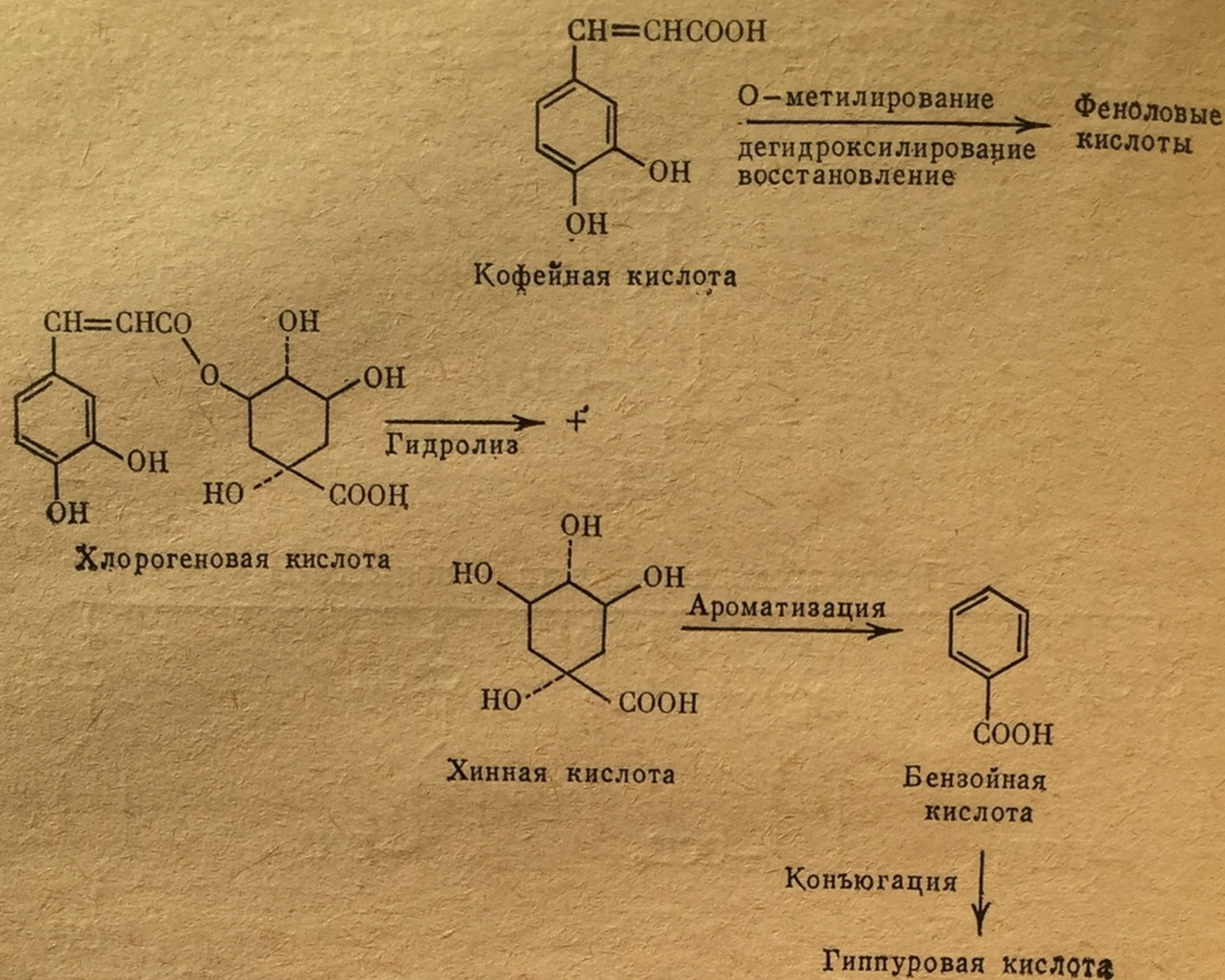


Ванилиновая
кислота
(20%)



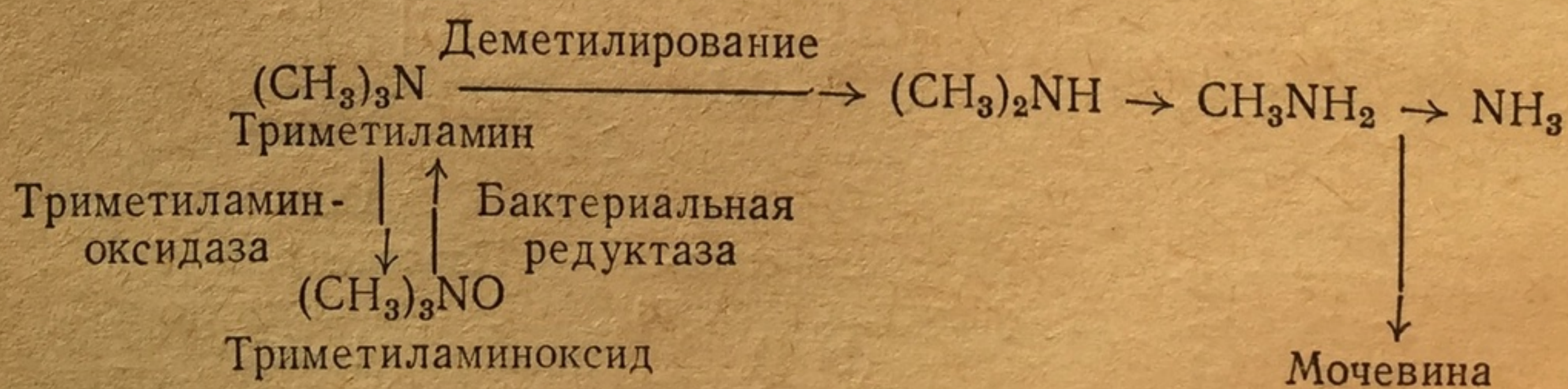
дит, по крайней мере частично, в связи с метаболизмом микроорганизмами (стр. 174).



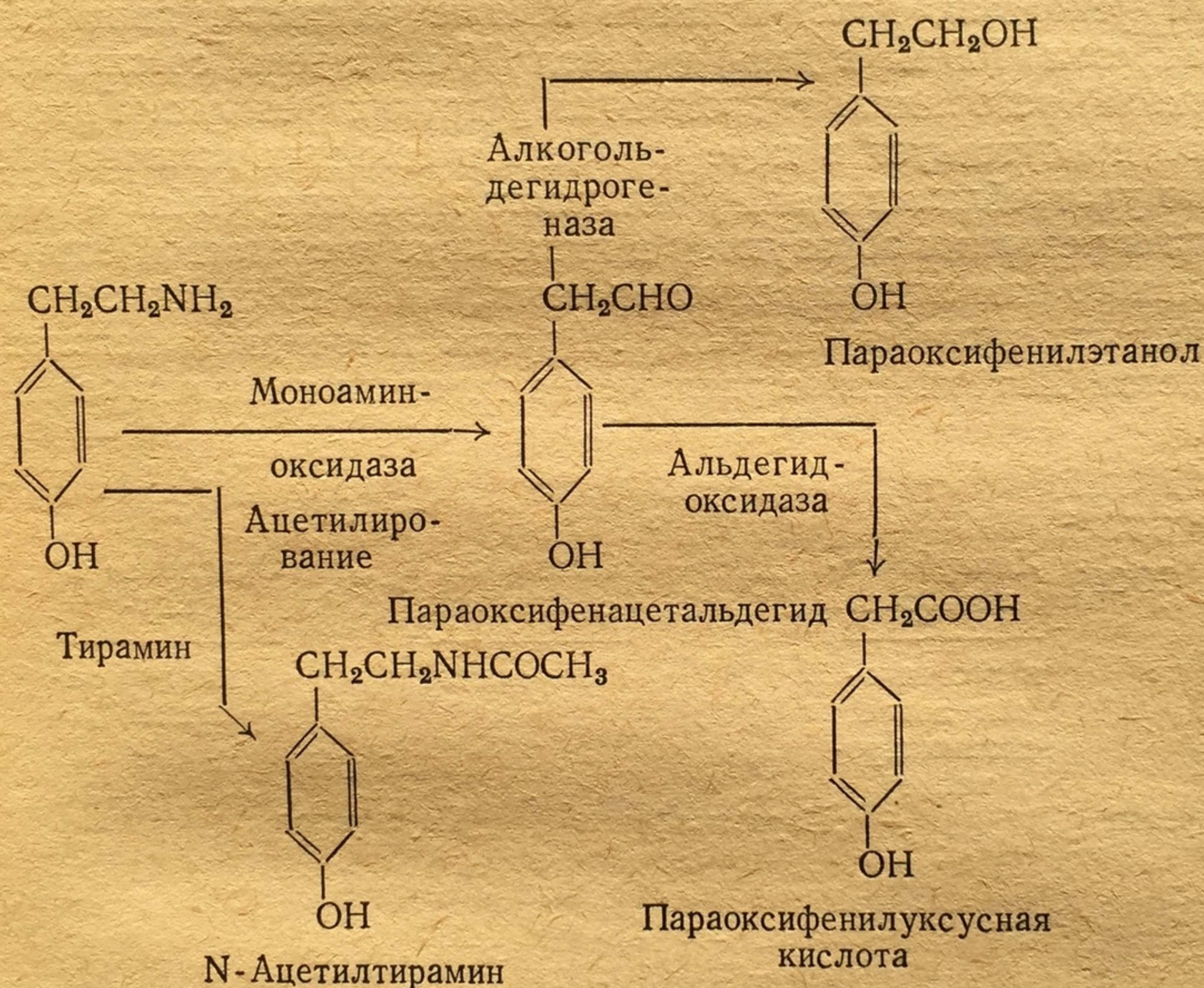


Амины. Ряд аминов, например триметиламин, триптамин, тирамин, гистамин и октопамин, образуется при микробиологическом декарбоксилировании холина, триптофана, тирозина и других аминокислот, находящихся в остатках пищи в кишечном тракте^(257a). Аналогично этому диамины путресцин и кадаверин образуются при микробиологическом разложении основных аминокислот пищи, например, орнитина и лизина. Большие количества аминов (тирамин, фенилэтиламин, триптамин и гистамин) обнаружены также в гниющих пищевых продуктах, таких, как сыр, дичь с «душком» и порченная рыба, а этиламин, нормальный компонент мочи человека, происходит из чая^(6a).

Триметиламин частично метаболизируется N-деметилированием, образуя мочевины и формальдегид, а частично окислением в триметиламиноксид.

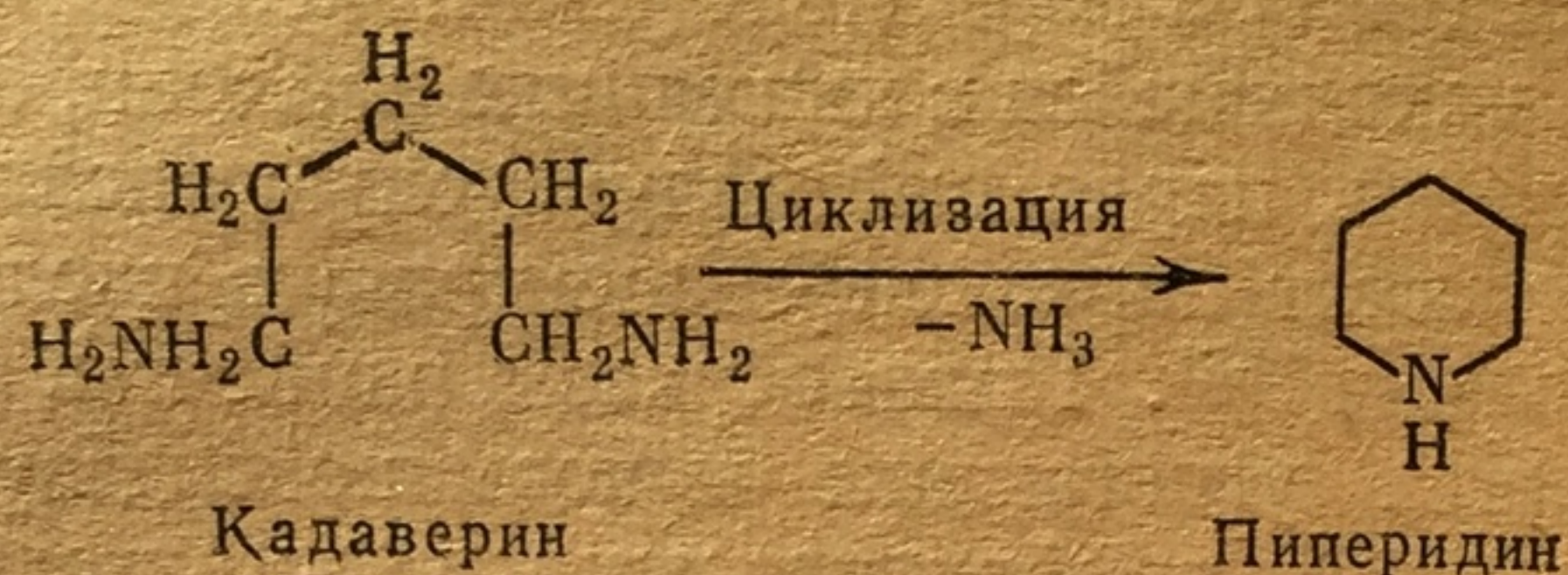


Симпатомиметический амин тирамин находится в сыре и дрожжевом экстракте (мармит) в значительных количествах (до 200 мг на 100 г) и нормально дезинтоксицируется моноаминоксидазой, находящейся в кишечнике и печени, образуя параоксифенилэтанол, параоксифенилуксусную кислоту и их глициновый конъюгат параоксифенацетуровую кислоту, а также N-ацетилтирамин⁽²⁴²⁾. Таким образом, пациенты, которым вводят препараты, угнетающие моноаминоксидазу (например, транилципромин и трифлуоперазин), чувствительны к токсическому действию этих пищевых аминов, которые при этом не так легко метаболизируются, что, как сообщалось, приводит к гипертоническим приступам после употребления в пищу сыра или мармита^(21, 22).

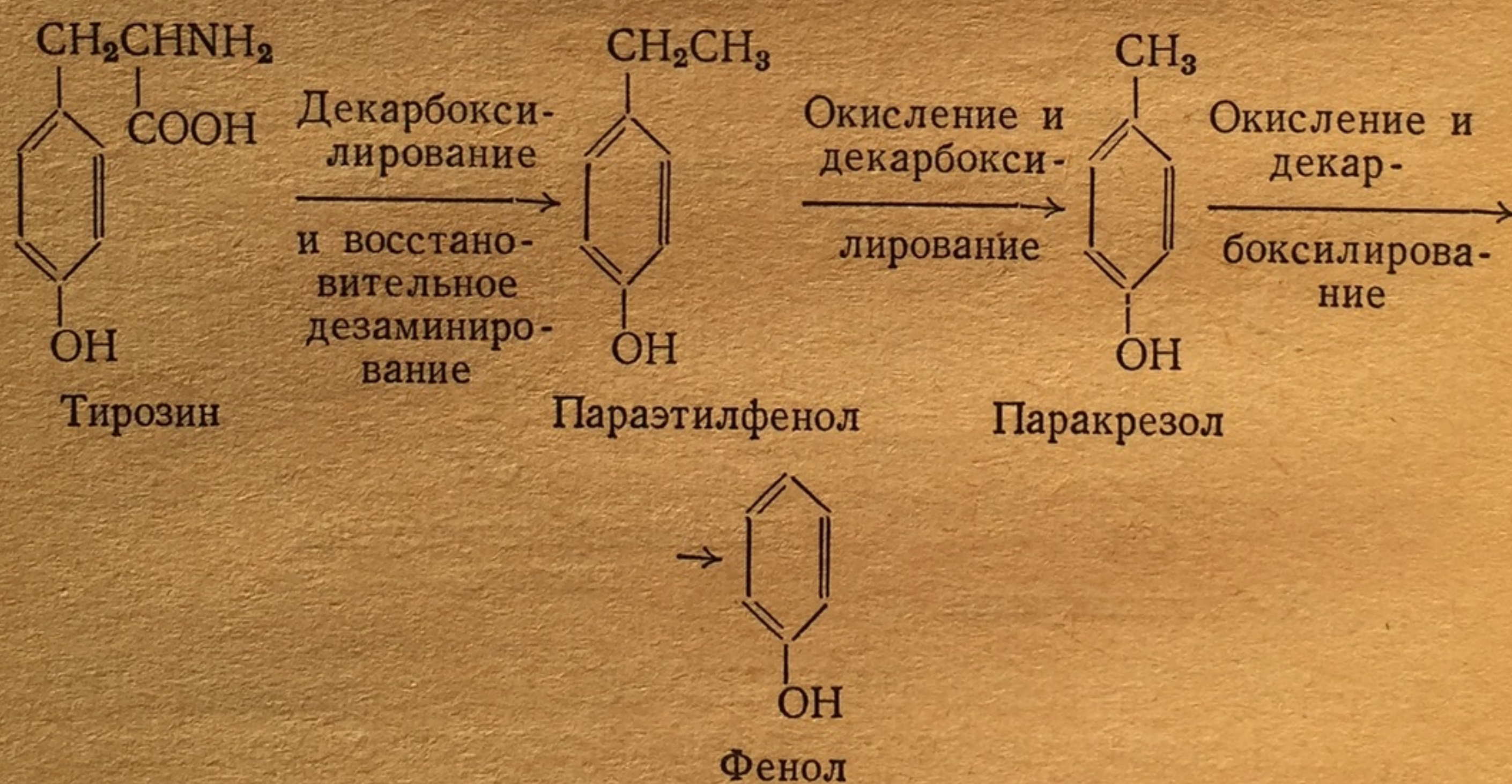


Диамины путресцин $[H_2N(CH_2)_4NH_2]$ и кадаверин $[H_2N(CH_2)_5NH_2]$ дезаминируются диаминоксидазой с образованием аммиака и соответствующих альдегидов. Этот фермент присутствует в кишечной ткани и, вероятно, дезинтоксицирует эти высокотоксичные амины — продукты гнилостного разложения в кишечнике. Кадаверин в организме животного подвергается также циклизации в пиперидин. Пиперидин, сильное основание, выделяется неизмененным и является нормальной состав

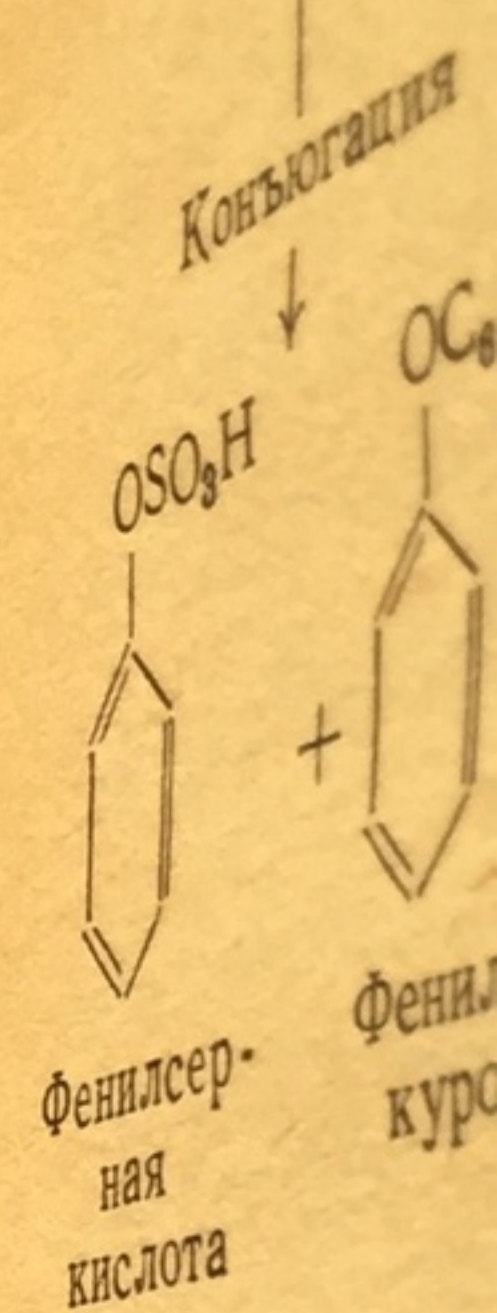
ной частью мочи; образуется он, вероятно, из следов кадаверина, синтезированного кишечными микроорганизмами.



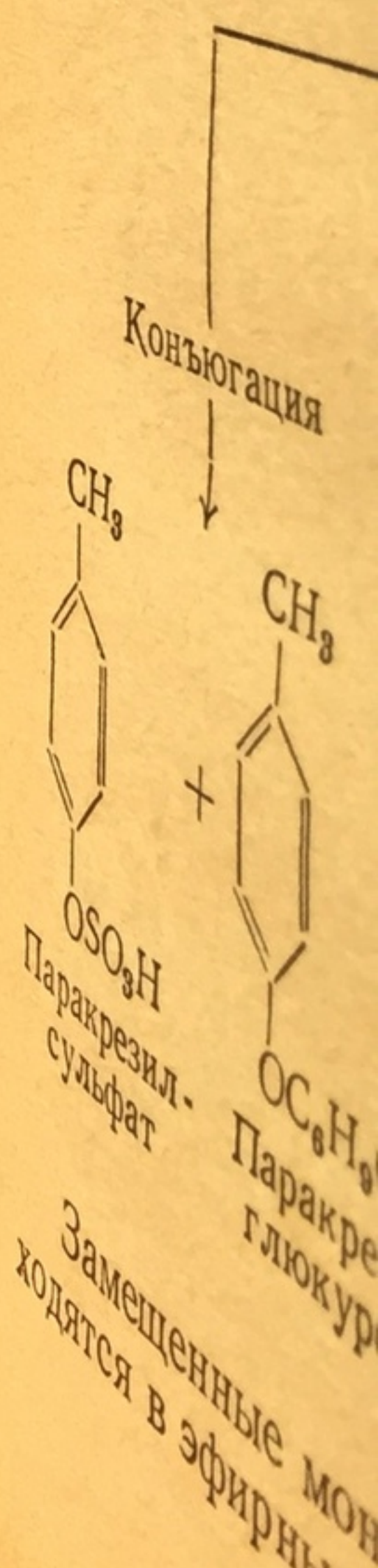
Фенолы. В моче животного обычно содержится ряд фенолов, которые поступают из пищи в результате бактериального разложения пищевых остатков в пищеварительном тракте. Основными фенолами, находящимися в моче человека, являются паракрезол (100 мг в день) и фенол (10 мг в день) со следами катехола, резорцина, гидрохинона и других фенолов. Гидрохинон присутствует в моче человека в больших количествах после употребления в пищу копченого мяса или рыбы, а катехол и резорцин образуются в кишечнике посредством бактериального разложения веществ растительного происхождения, таких, как полифенолы чая⁽⁸¹⁾. Другим источником фенолов является бактериальное разложение тирозина пищевых остатков.

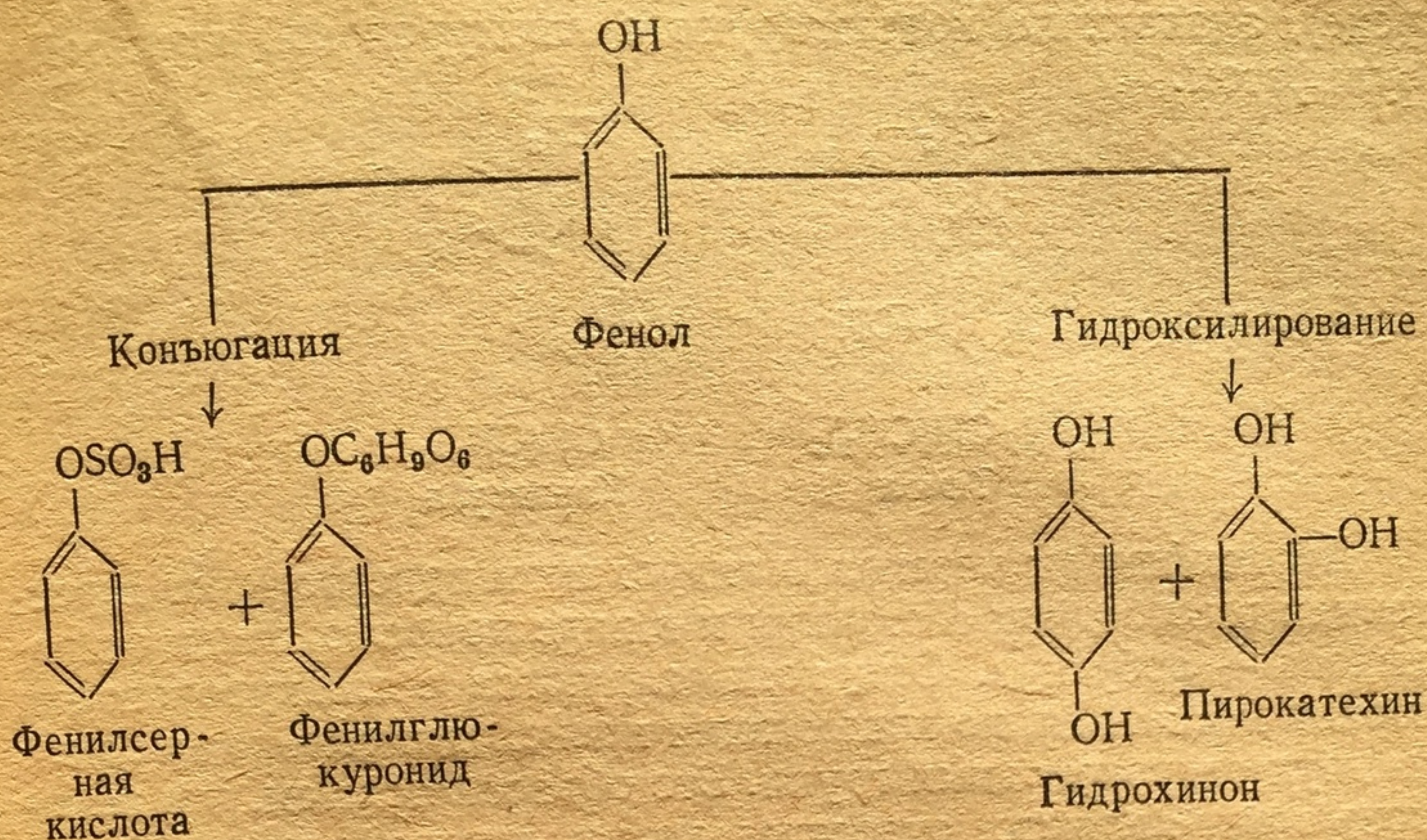


Эти фенолы метаболизируются посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатом, последующим гидроксилированием ароматического кольца или окислением замещенных алкильных боковых цепей с образованием фенольных кислот.



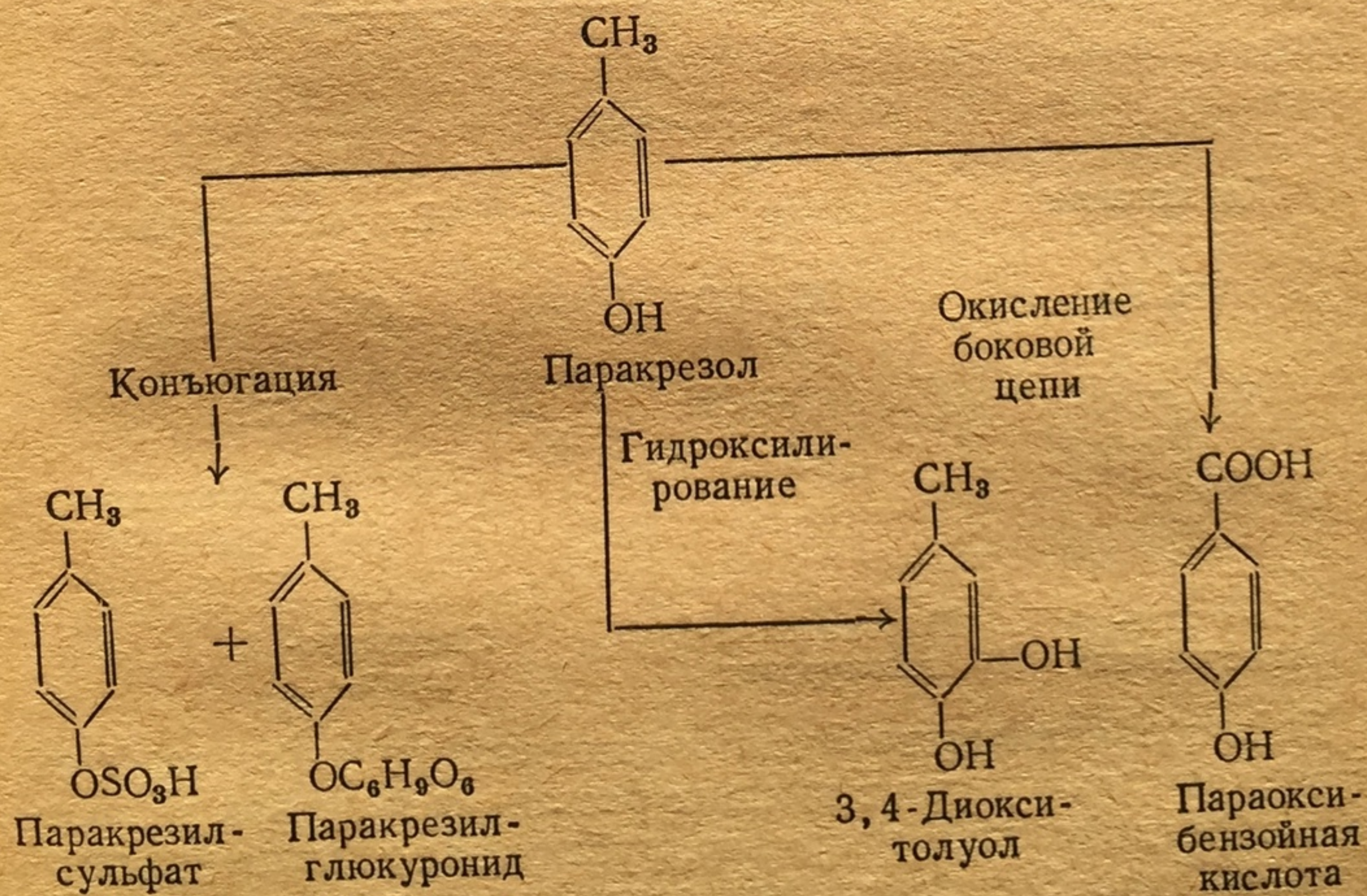
Фенол (меченный)
югаты фенилглюк
и диоксифенолы г
Паракрезол, в
виде глюкуронид
около 10% окисл
его гидроксилиру





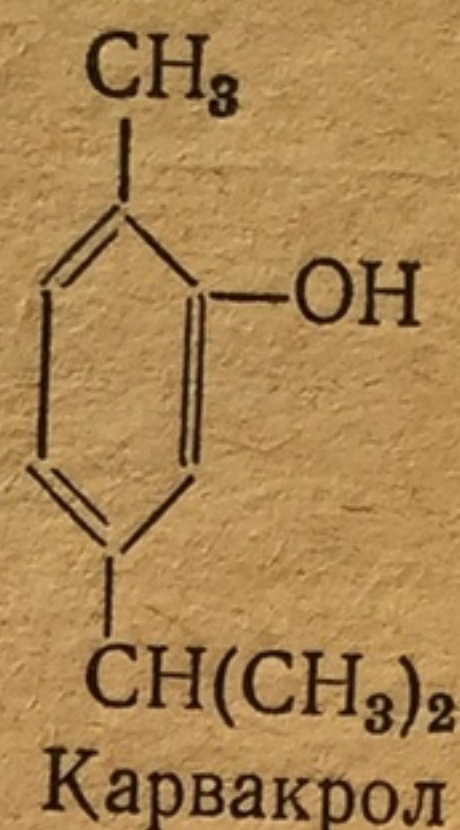
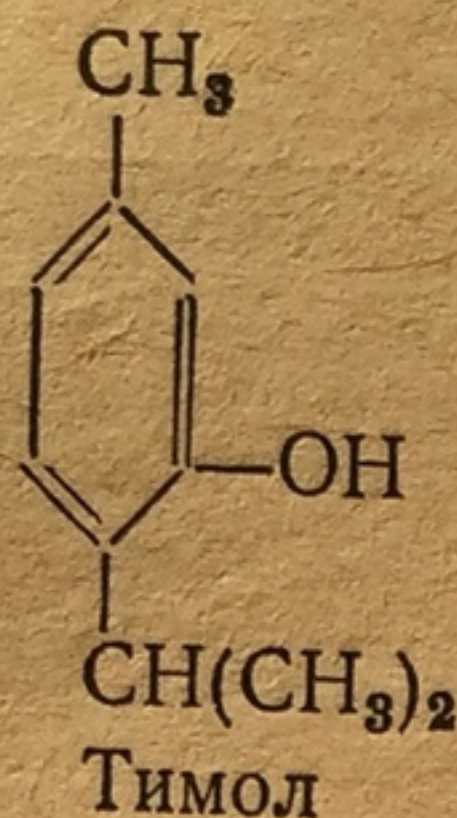
Фенол (меченный C^{14}) метаболизируется у кроликов в конъюгаты фенилглюкуронид (50%) и фенилсерную кислоту (45%) и диоксифенолы гидрохинон (10%) и пирокатехин (1%).

Паракрезол, введенный кроликам, выделяется с мочой в виде глюкуронидного (60%) и сульфатного (15%) конъюгатов, около 10% окисляется в параоксибензойную кислоту, а следы его гидроксилируются в 3,4-диокситолуол.

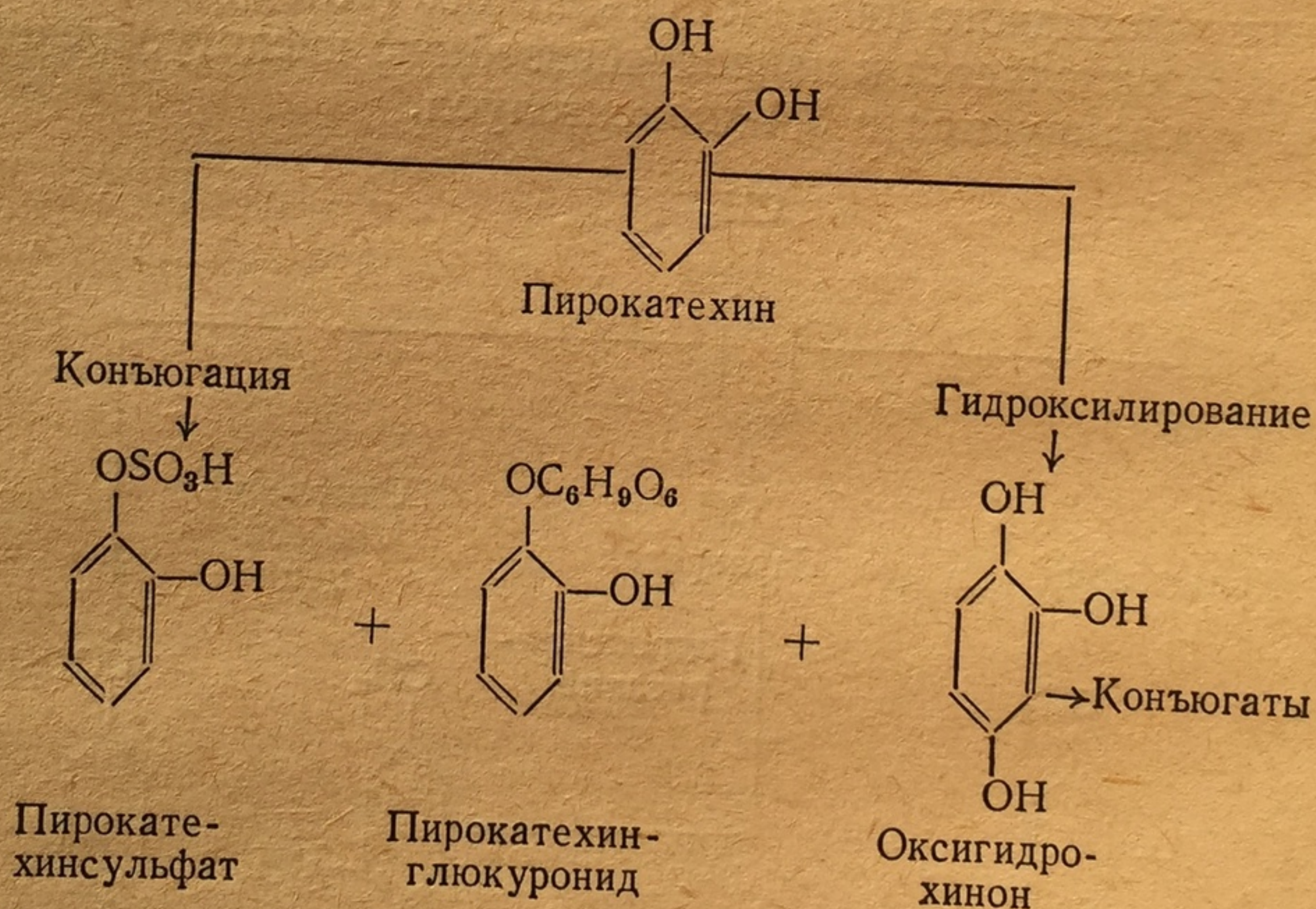


Замещенные монофенолы тимол и карвакрол, которые находятся в эфирных маслах растений, особенно в тимьяне (чаб-

реце), аналогично конъюгируют с глюкуроновой кислотой и сульфатом.



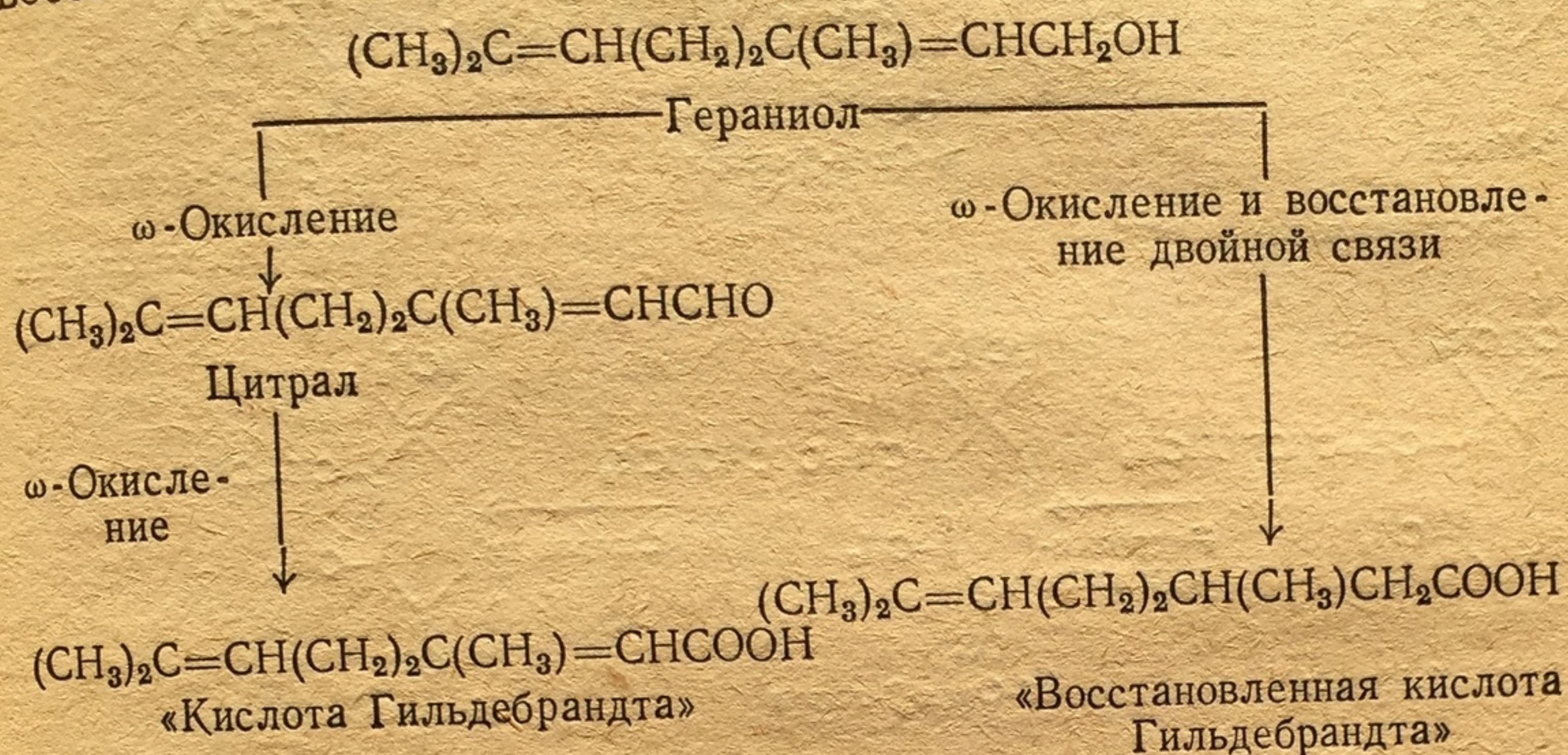
Диоксифенолы катехол и гидрохинон присутствуют в растениях в свободном состоянии и в виде моноглюкозида гидрохинона — арбутина. Они конъюгируются с глюкуроновой и серной кислотами, но конъюгация происходит только по одной из двух гидроксильных групп. Это объясняется тем, что моноконъюгаты являются относительно сильными кислотами, которые быстро удаляются с мочой. Пирокатехин далее гидроксилируется, образуя оксигидрохинон; в этой реакции гидрохинон, по-видимому, не участвует. Диоксифенолы подвергаются также окислению в орто- и парабензохиноны.



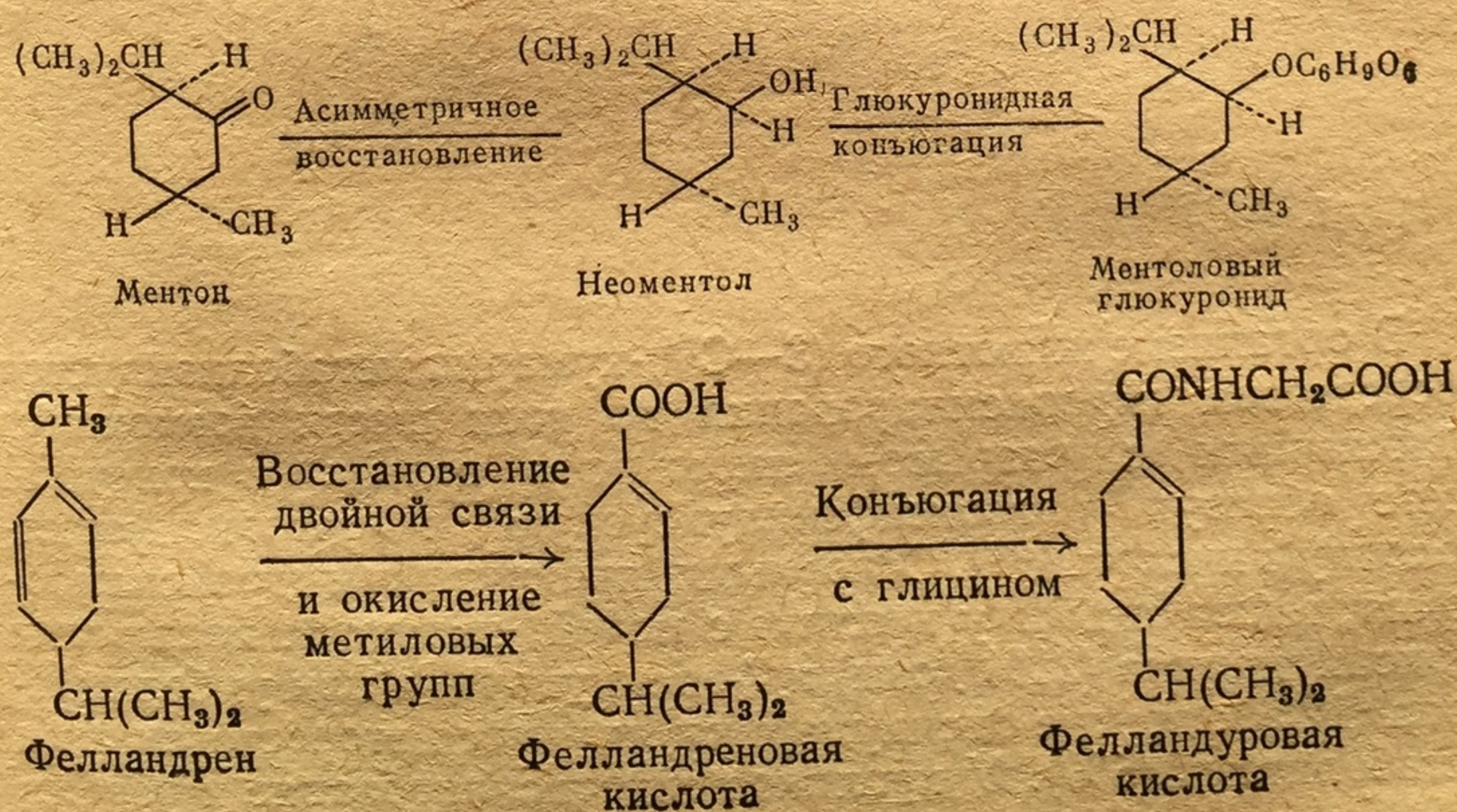
Большое количество оксипроизводных хинонов, особенно антрахинон, находится в высших растениях и грибах в основном в виде гликозидов, например, рубеоновая кислота — гликозид ализарина. Эти феноловые соединения, вероятно, метаболизируются посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой или сульфатом.

Терпены. Множество терпенов находится в эфирных маслах плодов citrusовых, трав и других растений, так что их небольшие количества поглощаются животными в виде нормального компонента пищи.

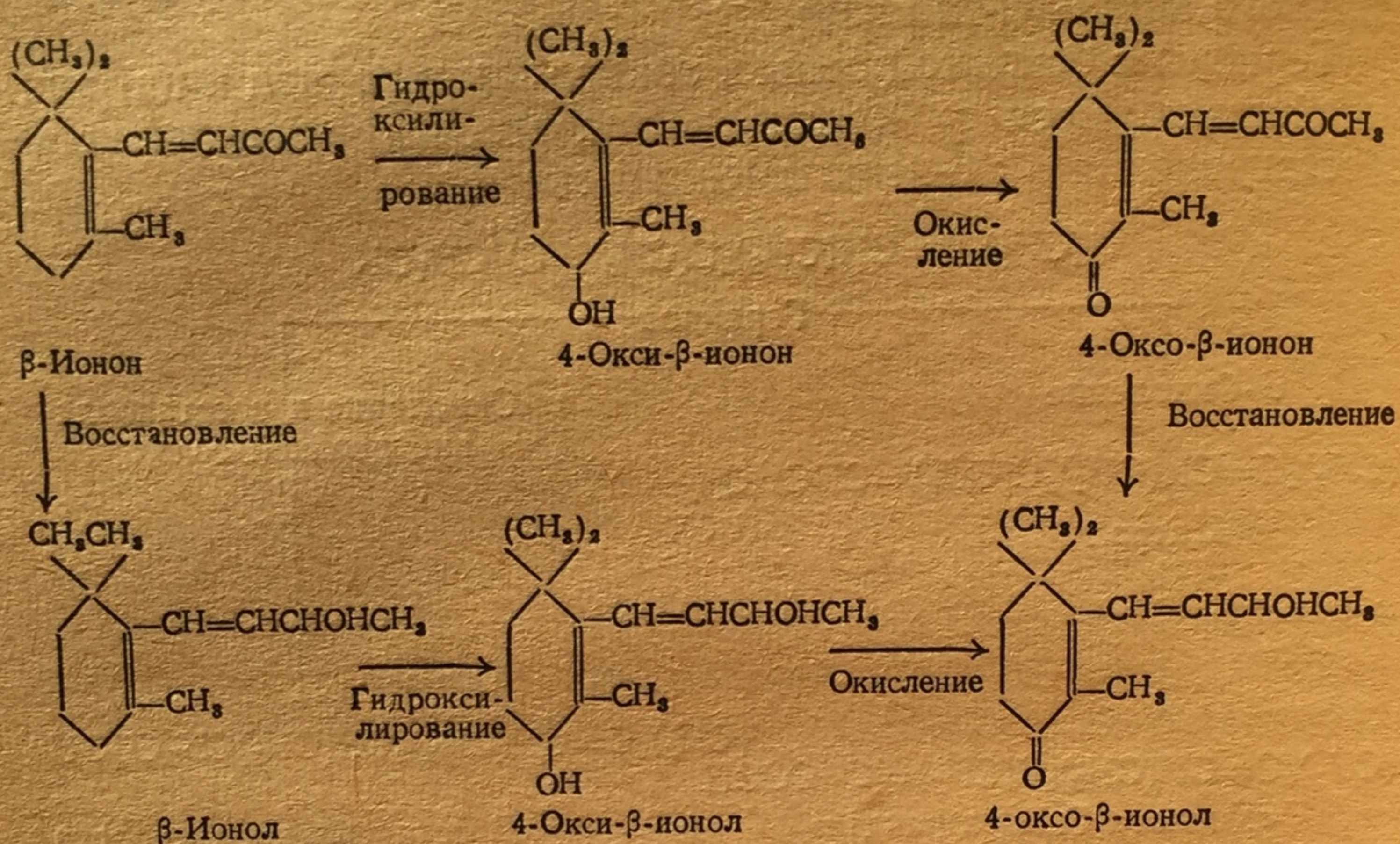
Терпены с открытой цепью, такие, как гераниол и цитрал, метаболизируются у кроликов посредством ω -окисления и восстановления $\alpha : \beta$ -ненасыщенной связи.



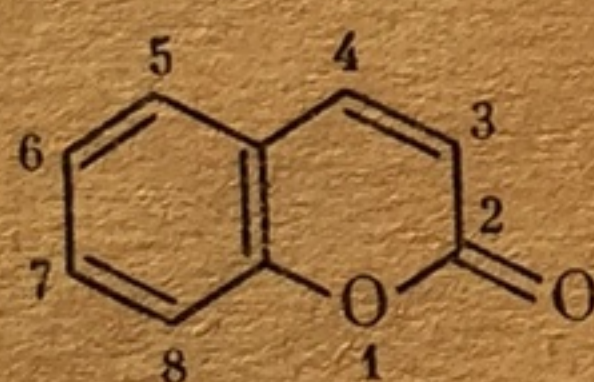
Метаболизм моноциклических терпенов также включает восстановление или гидратацию двойных связей. Углеводороды (например, α -фелландрен) окисляются в карбоновые кислоты, спирты (например, ментол и дигидрокарвеол) конъюгируют с глюкуроновой кислотой, а кетоны (например, карвон и ментон) восстанавливаются во вторичные спирты, которые затем выделяются в виде глюкуронидов.



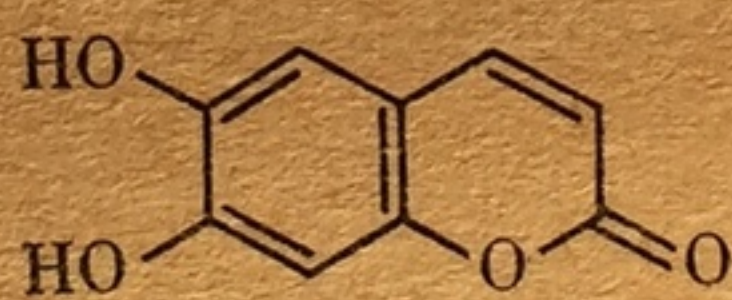
Ионы претерпевают гидроксилирование алициклического кольца и восстановление кетогрупп боковой цепи, образуя 4-окси- и 4-оксоионолы и -иононы.



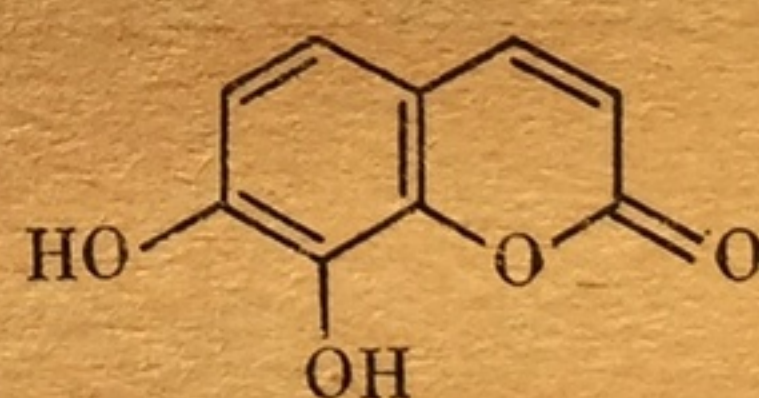
Кумарины. Кумарин и многие его производные, например, эскулин-6-глюкозид эскулетина (6,7-диоксикумарин) и дафнин-7-глюкозид дафнетина (7,8-диоксикумарин) широко распространены среди растений. Кумарин также добавляется к пище и табаку как придающее аромат вещество.



Кумарин



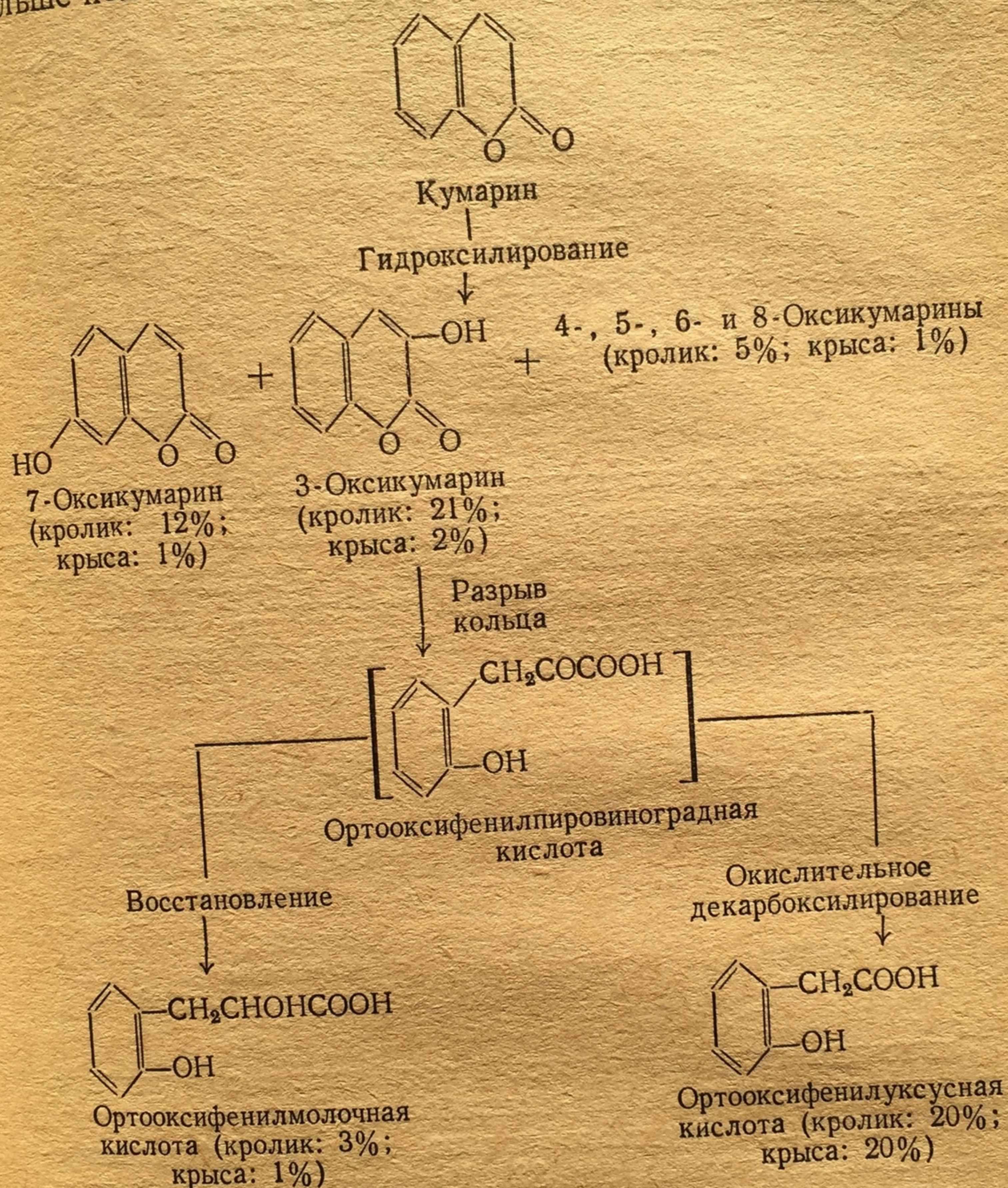
Эскулетин



Дафнетин

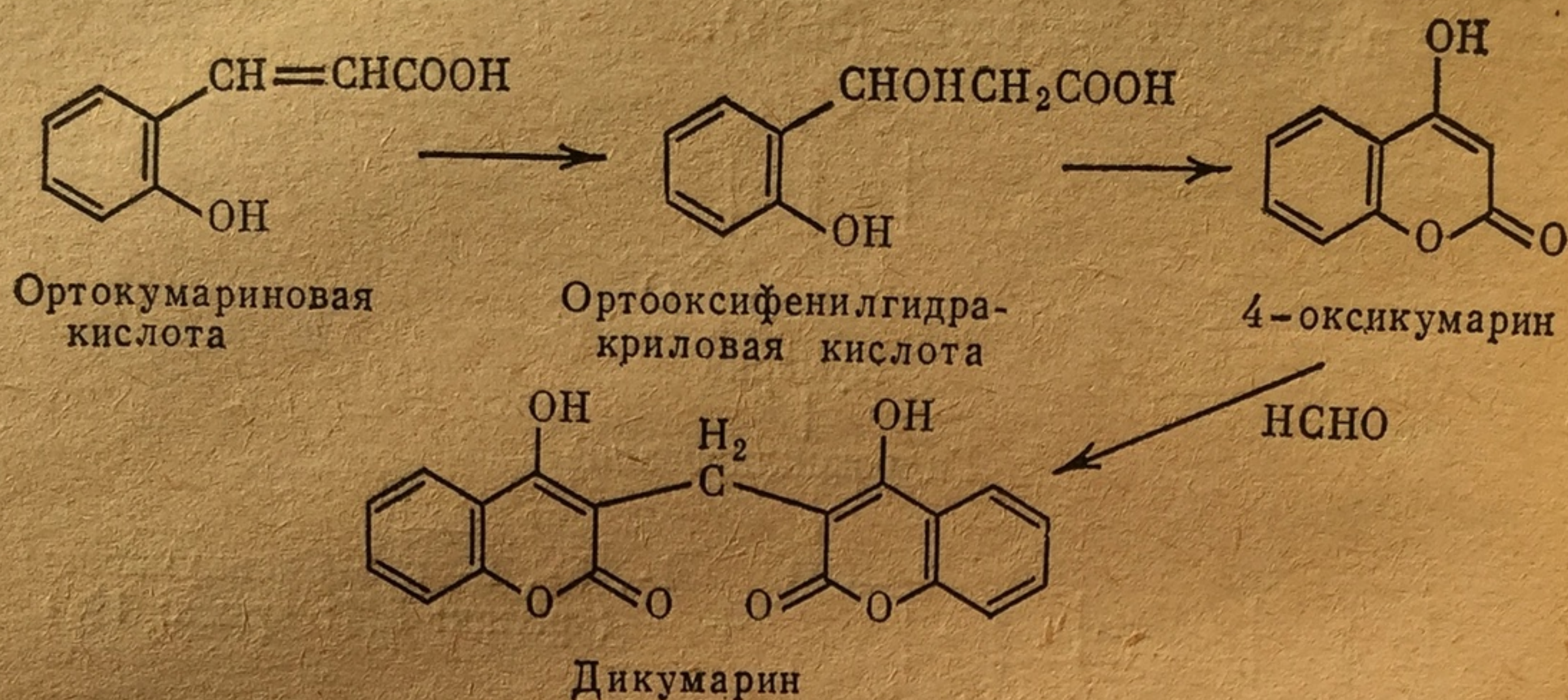
В организме животного (3—C¹⁴)-кумарин метаболизируется посредством гидроксилирования по всем шести возможным положениям с разрывом пиранового кольца, в конечном счете образуя ортооксифенилуксусную и ортооксифенилмолочную кислоты⁽¹⁸⁸⁾. Основными продуктами гидроксилирования, выделяемыми у кролика с мочой, являются конъюгаты 3-оксикумарина (21% дозы) и 7-оксикумарина или умбеллиферона (12%); другие оксикумарины являются второстепенными метаболитами (5%). У кроликов гидроксилирование и разрыв

кольца происходят примерно в одинаковой степени и основным путем выделения метаболитов является моча (90%), а у крыс преобладает разрыв кольца и с мочой выделяется несколько больше половины вещества (55%).

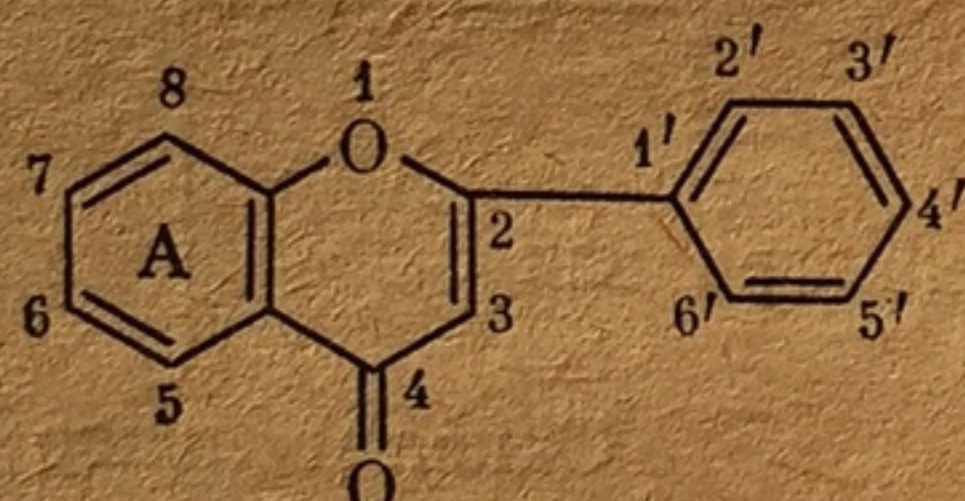


Ортокумариновая кислота (ортоокси-транс-коричная кислота) и мелилотовая кислота (ортооксифенилпропионовая кислота) у животных подвергаются циклизации с образованием кумарина. Дикумарин, противосвертывающее средство, который образуется при гниении медового клевера, по-видимому, также получается из ортокумариновой кислоты через стадию циклизации в 4-оксикумарин. Дикумарин не конъюгируется

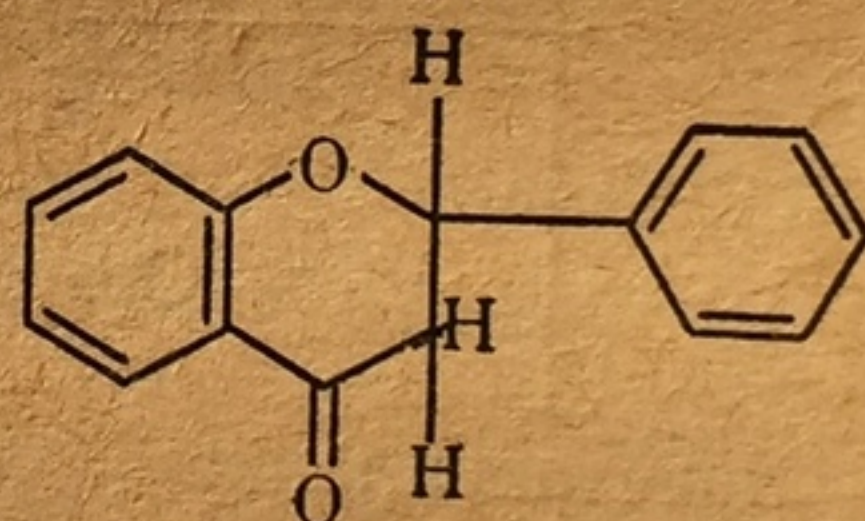
ни у людей, ни у собак, а медленно метаболизируется в неизвестные продукты.



Флавоноиды. Флавоноидные пигменты часто встречаются в плодах, овощах и цветах в виде гликозидов оксифлавонов, оксифлавононов и катехинов. Смесь флавоноидных гликозидов, включая рутин и гесперидин, известна как цитрин, или витамин Р, и оказывает сосудорасширяющее действие на периферические сосуды.



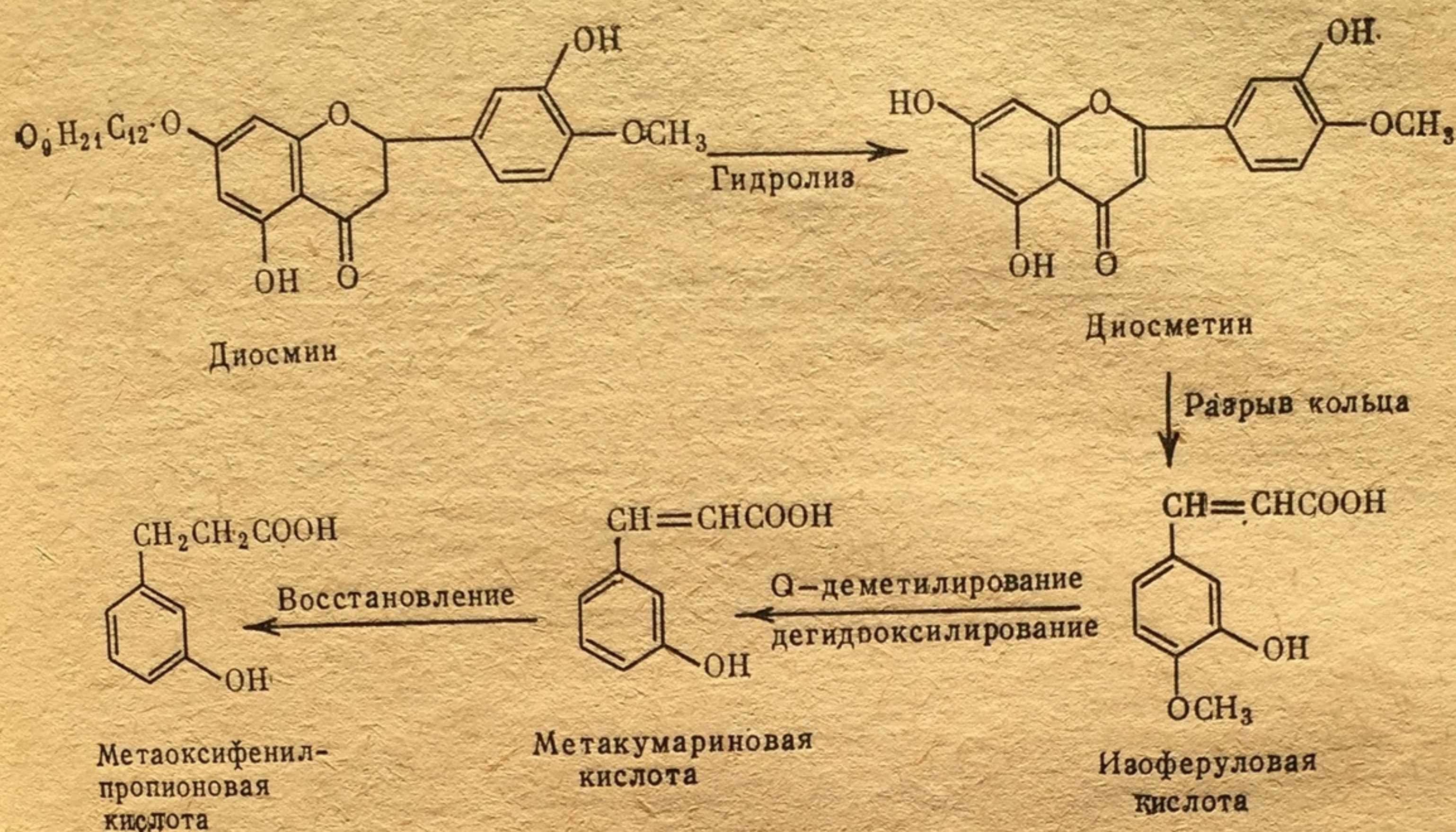
Флавоон



Флавонон
(2,3-дигидрофлавоон)

Гликозиды гидролизуются в организме в соответствующие агликоны, которые затем метаболизируются посредством разрыва гетероциклического кольца, образуя 3,4-диоксифенилзамещенные кислоты (стр. 82). Место разрыва кольца зависит от структуры. У флавонов и флавононов разрыв обычно происходит по 1, 2 или 4, 5-ой связям с образованием замещенных коричной и β -фенилпропионовой кислот соответственно. У флавонолов (кверцетин) разрыв происходит по 1, 2 и 3, 4-ой связям с образованием гомопрокатеховой кислоты (стр. 86). Эти кислоты далее метаболизируются посредством β -окисления ацильной боковой цепи, О-метилирования и деметилирования и ароматического дегидроксилирования.

Диосметин, флавоон и агликон диосмина (составная часть лимонной кожуры) метаболизируются у крыс с образованием метаоксифенилпропионовой и метакумариновой кислоты, воз-

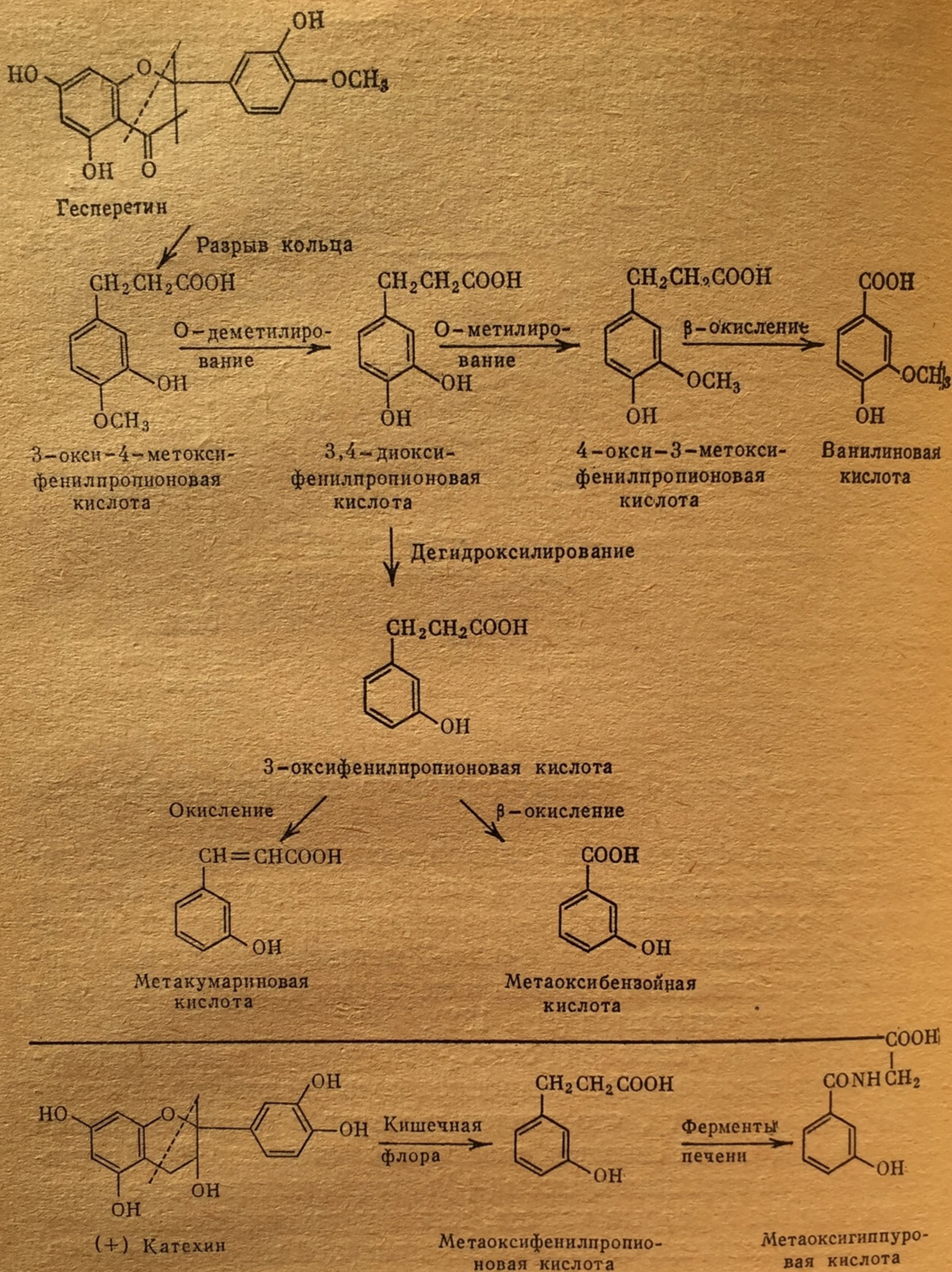


можно, через 3-окси-4-метоксикоричную кислоту (изофериловая кислота).

Гесперетин, флавонон и агликон гесперидина, который находится в плодах цитрусовых, метаболизируются у крыс и кроликов с образованием 3,4-диоксифенилпропионовой кислоты и ее 3-метилового эфира, 4-окси-3-метоксибензойной кислоты, метаоксибензойной кислоты и метакумариновой кислоты и их различных конъюгатов (стр. 182).

(+) Катехин, флавоноид без C_4 -кетогруппы, метаболизируется у крыс в метаоксифенилпропионовую кислоту и метаоксигиппуровую кислоту, что свидетельствует о разрыве кольца между 1, 2 и 5, 4-ой связями, аналогично флавонам⁽¹⁴⁸⁾. При перитеральном введении крысам (+) катехин выделяется с мочой неизмененным и разрыв кольца, как и у других флавоноидов, по-видимому, зависит от желудочно-кишечной микрофлоры⁽¹⁴⁹⁾. Катехины являются известными компонентами чая и какао, и они могут быть одним из основных источников метаоксифенилпропионовой кислоты, найденной в нормальной моче людей (стр. 182).

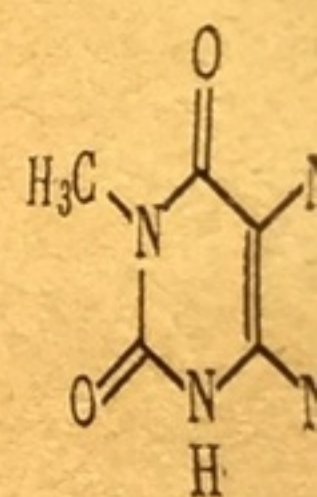
Ароматическое кольцо А у флавоноидов не образует производных флороглюцина, что можно было бы ожидать, если бы кольцо оставалось целым, и, по-видимому, эта половина молекулы полностью разрушается во время метаболизма.



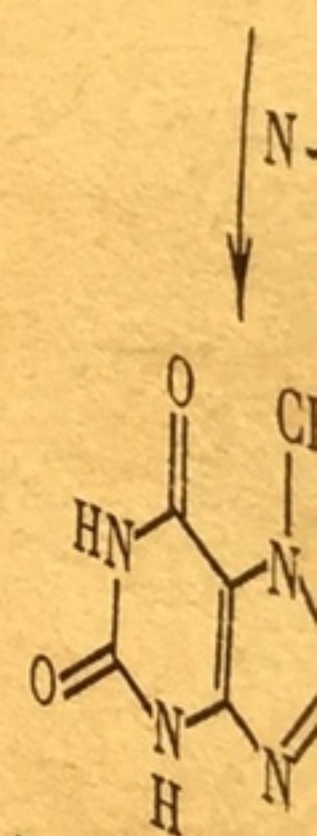
Метилловые производные пуринов. Метилированные ксантины (2,6-диоксипурины), кофеин, теобромин и теофиллин в значительных количествах поглощаются с чаем, кофе и какао. Эти три соединения также применяются в виде лекарств, так как все они являются диуретиками, а кофеин, кроме того, еще и стимулятором деятельности сердца и центральной нервной системы.

Они мета-
ления в 8-ом
ты. Кофеин
ловека в 1-
мочевую кис.
кроме того, в

N-де



1,7-диметил

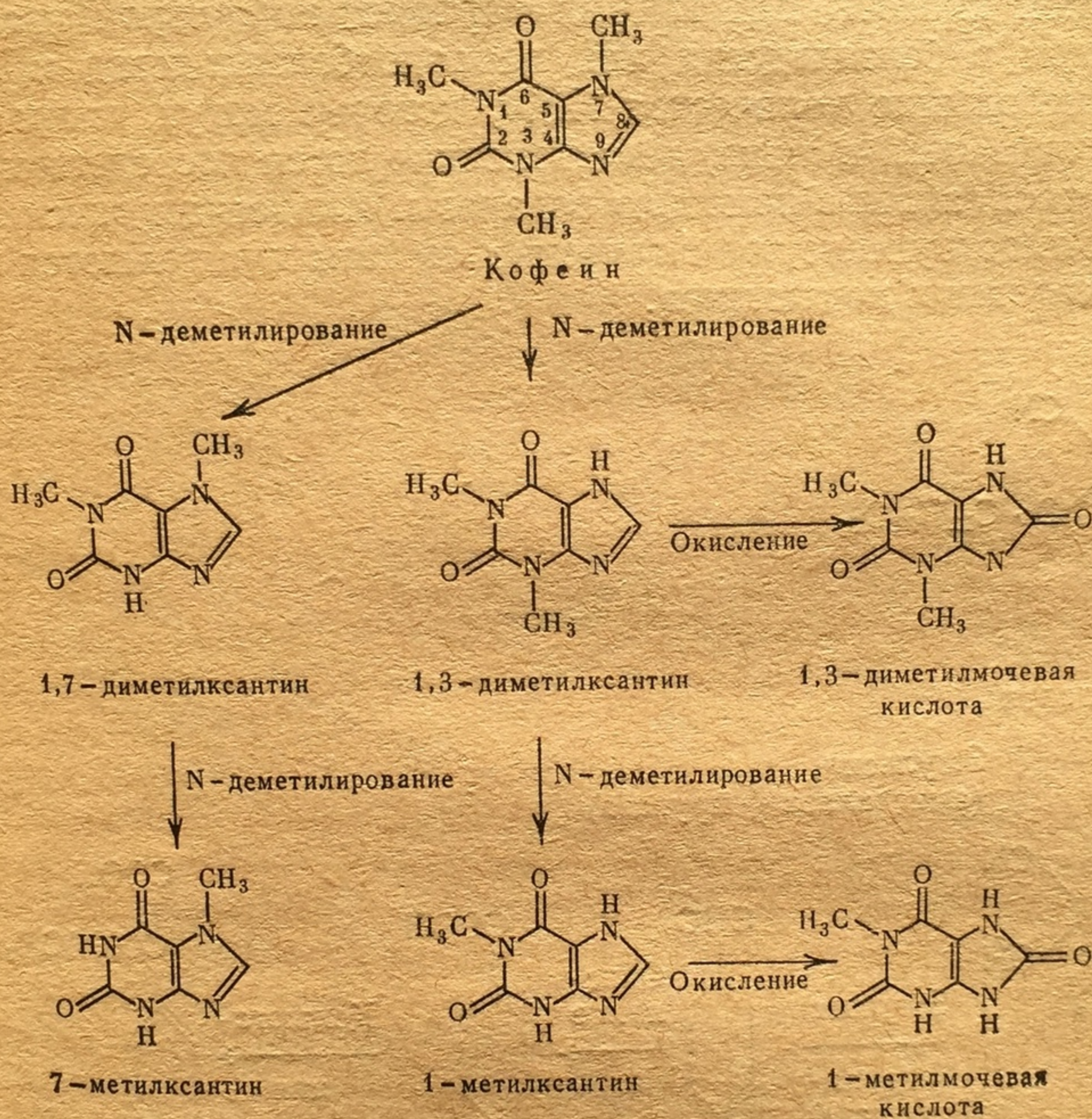


7-метилксант

Теофиллин
руется у чело-
1-метилмочеву-
чества 3-метилм-
тин) метаболиз-
вую кислоту.

Эти растите-
ем цианида вме-
ферментативной

Они метаболизируются путем N-деметилирования и окисления в 8-ом положении, образуя производные мочевой кислоты. Кофеин (1,3,7-триметилксантин) метаболизируется у человека в 1- и 7-метилксантин, 1,7-диметилксантин, 1-метилмочевую кислоту и 1,3-диметилмочевую кислоту. У собак, кроме того, выделяется теofilлин (1,3-диметилксантин).

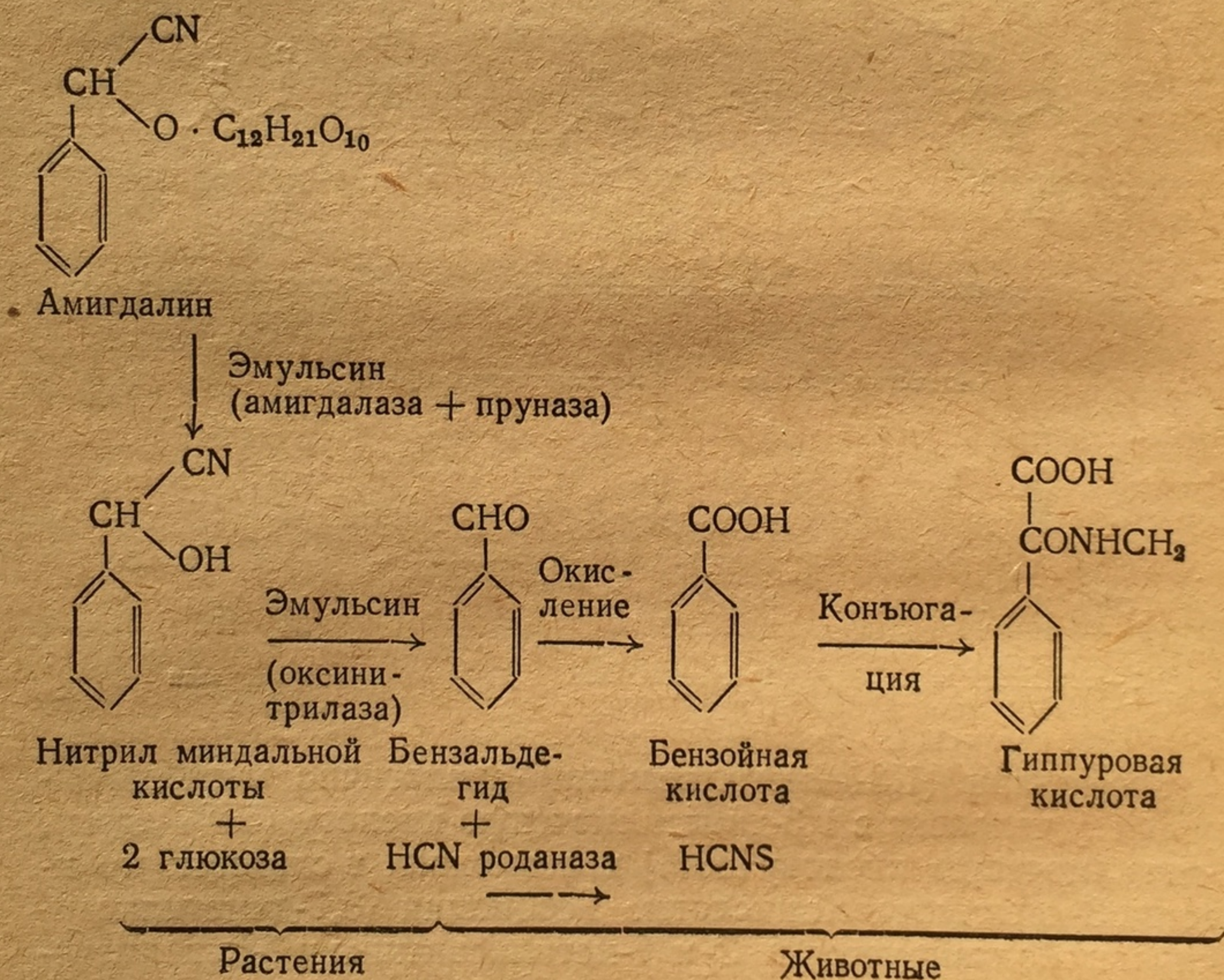


Теofilлин (1,3-диметилксантин) аналогично метаболизируется у человека в 1,3-диметилмочевую кислоту (50% дозы), 1-метилмочевую кислоту (20%) и, возможно, в следовые количества 3-метилмочевой кислоты. Теобромин (3,7-диметилксантин) метаболизируется в 3- и 7-метилксантины и 7-метилмочевую кислоту.

ЦИАНОФОРНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Эти растительные гликозиды характеризуются образованием цианида вместе с сахаром и ароматическим альдегидом при ферментативном или кислотном гидролизе. Обычными приме-

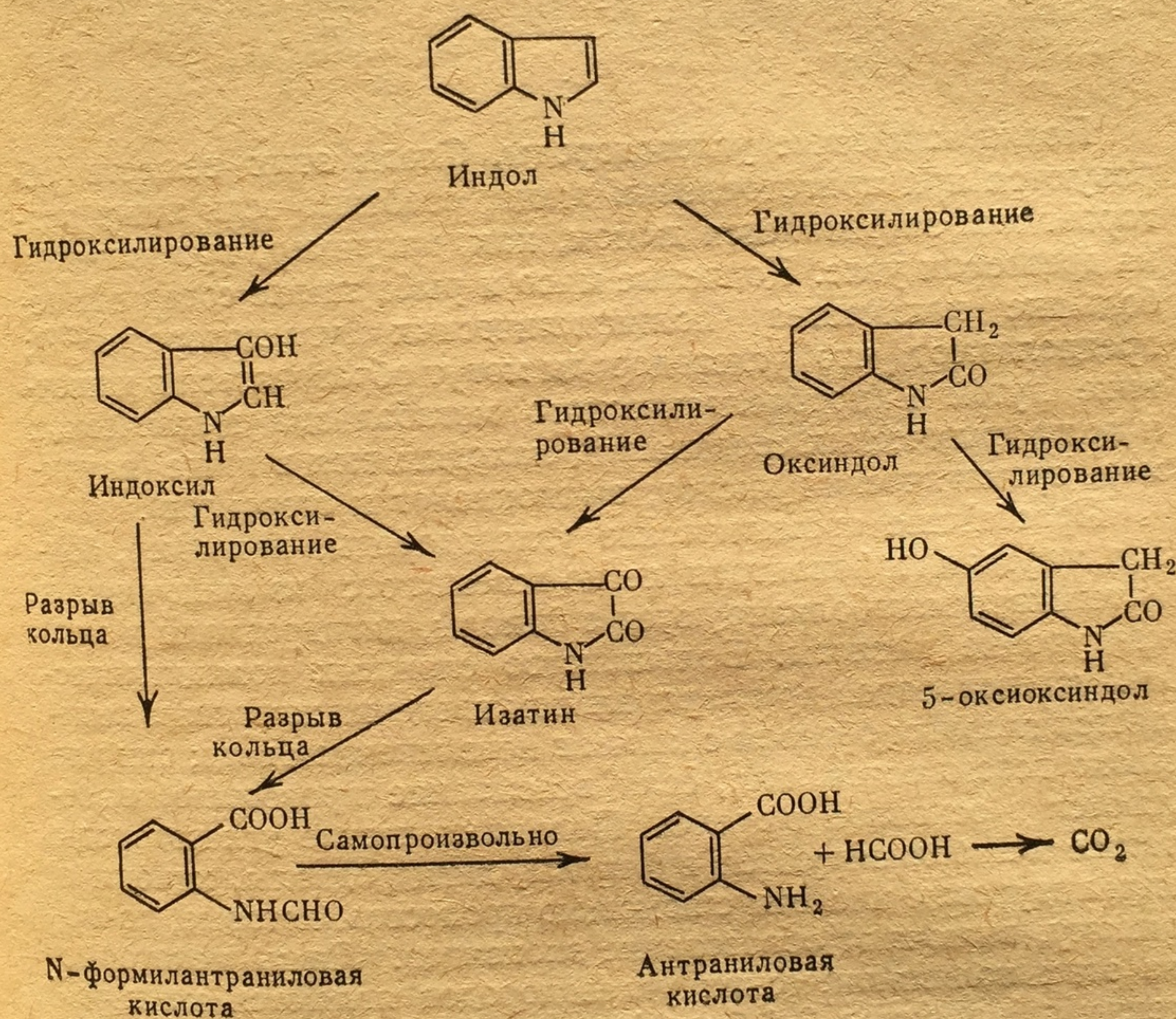
рами являются: амигдалин (амигдалоза + бензальдегид + HCN), который находится в горьком миндале, пруназин (глюкоза + бензальдегид + HCN), находящийся в пенсильванской вишне, и дуррин (глюкоза + параоксибензальдегид + HCN), который найден в просе. Ферментный комплекс эмульсин присутствует вместе с гликозидами в тканях растений и катализирует гидролиз этих гликозидов сначала в нитрил миндальной кислоты или нитрил параоксиминдальной кислоты, а затем в бензальдегид или параоксибензальдегид и HCN . Эти небольшие количества HCN , которые могут, таким образом, оказаться в пище, дезинтоксицируются посредством синтеза тиоцианата с помощью роданазы. Альдегиды окисляются в соответствующие ароматические кислоты и выделяются в виде пептидных конъюгатов.



Индо́лы. Индо́лы и скато́лы образуются в желудочно-кишечном тракте в результате бактериального разложения триптофановых остатков пищи. Всасавшиеся индо́лы затем метабо-

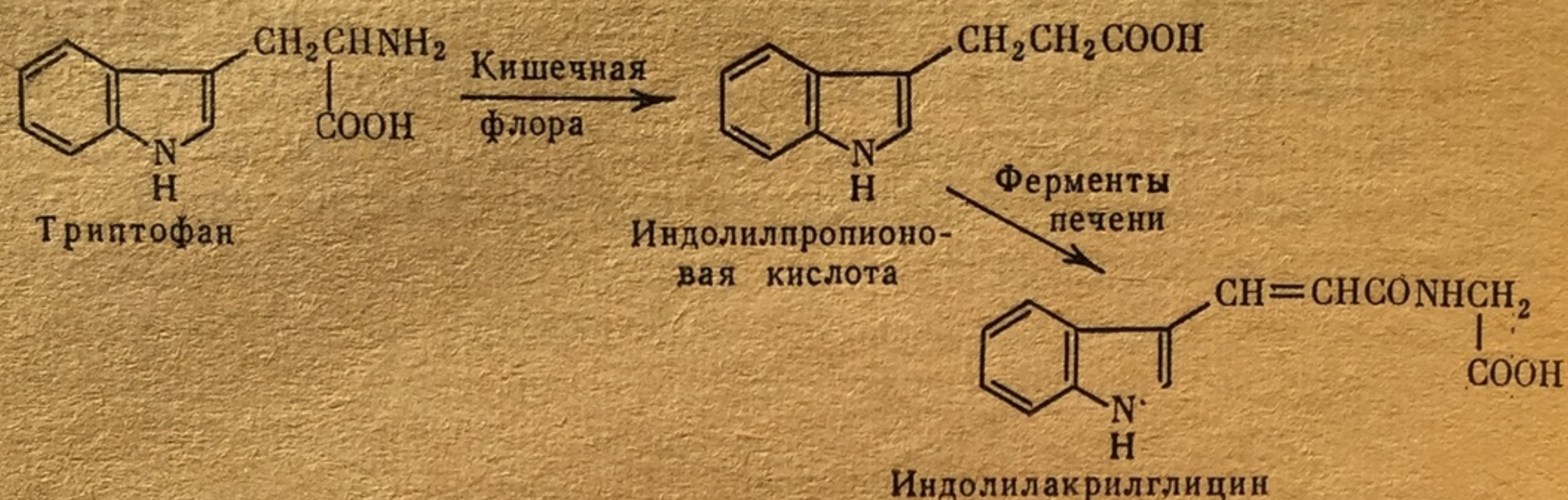
лизируются путем гидроксилирования, а сам индол путем разрыва индолового кольца.

Исследование метаболизма (2—C¹⁴)-индола у крыс показало, что основными метаболитами, выделяемыми с мочой, являются сульфатные и глюкуронидные конъюгаты индоксила (61% дозы) и в меньших количествах изатин (6%), оксиндол (1,4%), 5-оксиоксиндол (3%), N-формилантраниловая кислота (0,5%) и антраниловая кислота⁽²⁰⁶⁾.



Усиленный метаболизм триптофана желудочно-кишечной микрофлорой приводит также к образованию индолилпропионовой кислоты, которая метаболизируется у человека в индолил-акрилглицин. Выделение этого метаболита с мочой наблюдается при нарушении всасывания триптофана из кишечника, например, при болезни Хартнапа или при усилении моторики

желудка вследствие обильного поступления 5-окситриптамина, связанного с употреблением в пищу бананов⁽¹²⁾.



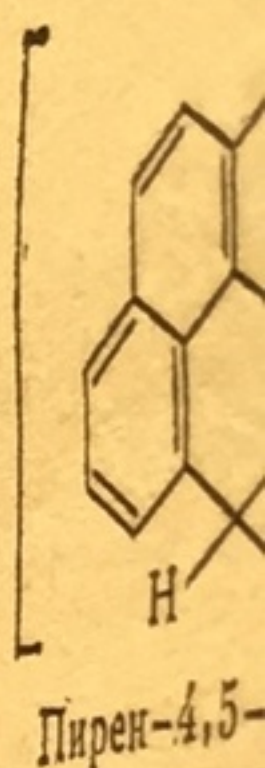
Полициклические углеводороды. Следы этих веществ образуются при приготовлении пищи, особенно если пища поджаривается или загрязняется дымом, как, например, при жарении на древесном угле. Копченые мясо и рыба также содержат небольшие количества полициклических углеводородов⁽²¹⁹⁾; предполагают, что углеводороды могут образоваться в кишечнике путем микробиологического метаболизма циклических и полициклических соединений, находящихся в пище (например, ароматических кислот, аминокислот и стероидов).

Простейшие ароматические углеводороды, например, бензол, нафталин и фенантрен, легко всасываются из кишечника и интенсивно метаболизируются в фенолы, дигидродиолы и меркаптуровые кислоты. Большинство сложных полициклических углеводородов при пероральном введении животным выделяется главным образом с калом в неизмененном виде; они или плохо всасываются, или, если всасывание произошло, выделяются в основном в желчь. Полициклические углеводороды также метаболизируются в фенолы, дигидродиолы, хиноны и меркаптуровые кислоты с помощью процессов, которые, по-видимому, включают образование эпоксидов. Лишь некоторые из этих полициклических углеводородов являются канцерогенными [например, 3,4-бенз(а)пирен и 1,2,5,6-добензантрацен], остальные — неканцерогенны (например, антрацен, пирен и хризен).

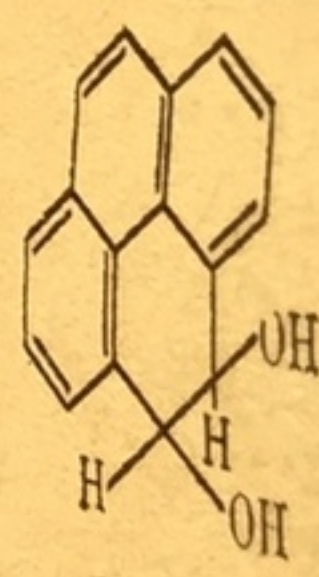
Пирен и бенз(а)пирен находятся в различных дымах. Пирен гидроксигируется у крыс и мышей в 1-оксипирен и 1,6- и 1,8-диоксипирены, которые выделяются с мочой вместе с транс-4,5-дигидро-4,5-диоксипиреном, N-ацетил-S-(4,5-дигидро-4-окси-5-пиренил)-L-цистеином и двумя соединениями, которые образуют пирен при взаимодействии с кислотой. Фенолы вместе с N-ацетил-S-(4,5-дигидро-4-окси-5-пиренил)-L-цистеином и со-

ответствующие
новые производные

Эпоксида
ние



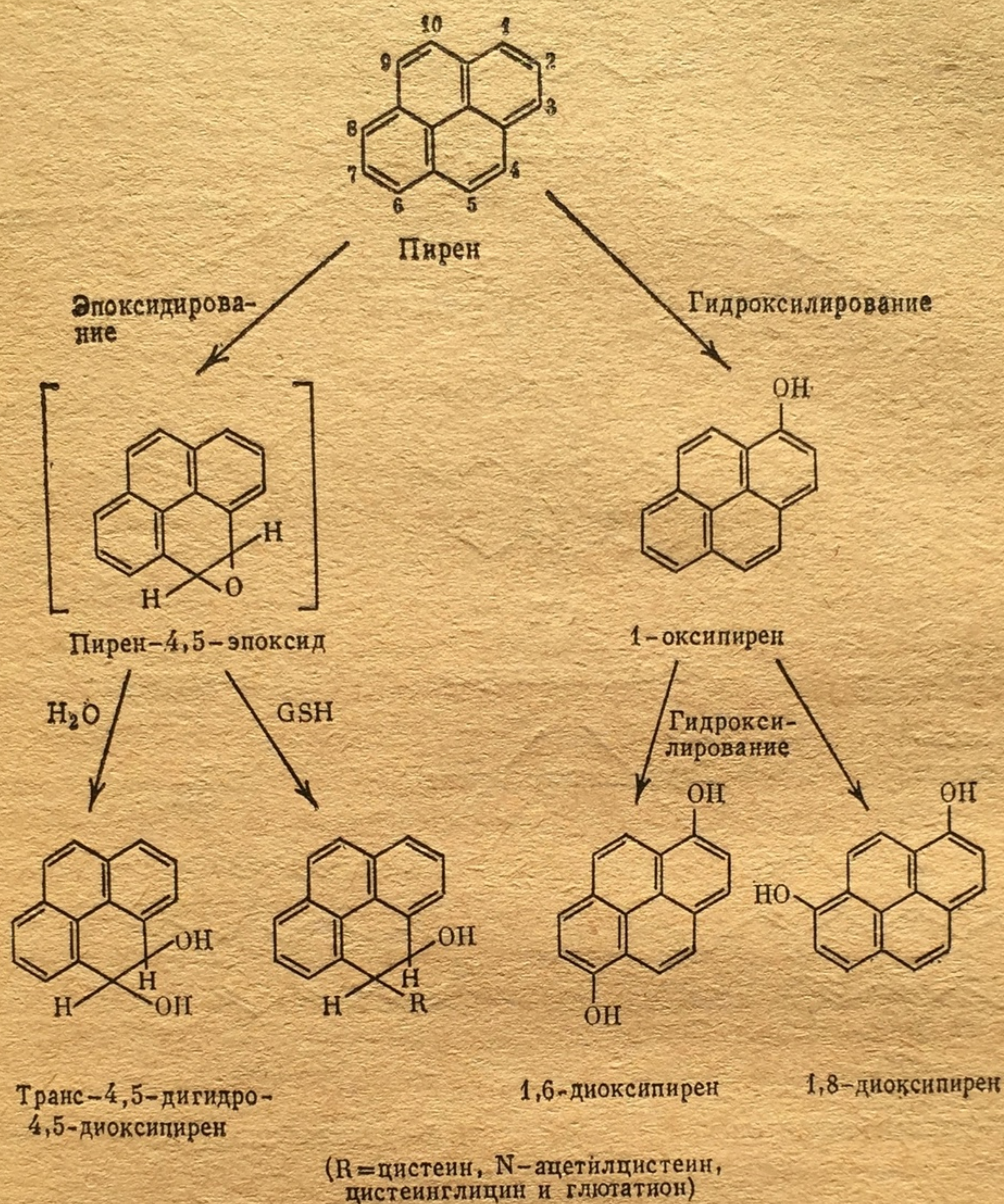
H₂O



Транс-4,5-дигидро-4,5-диоксипирен

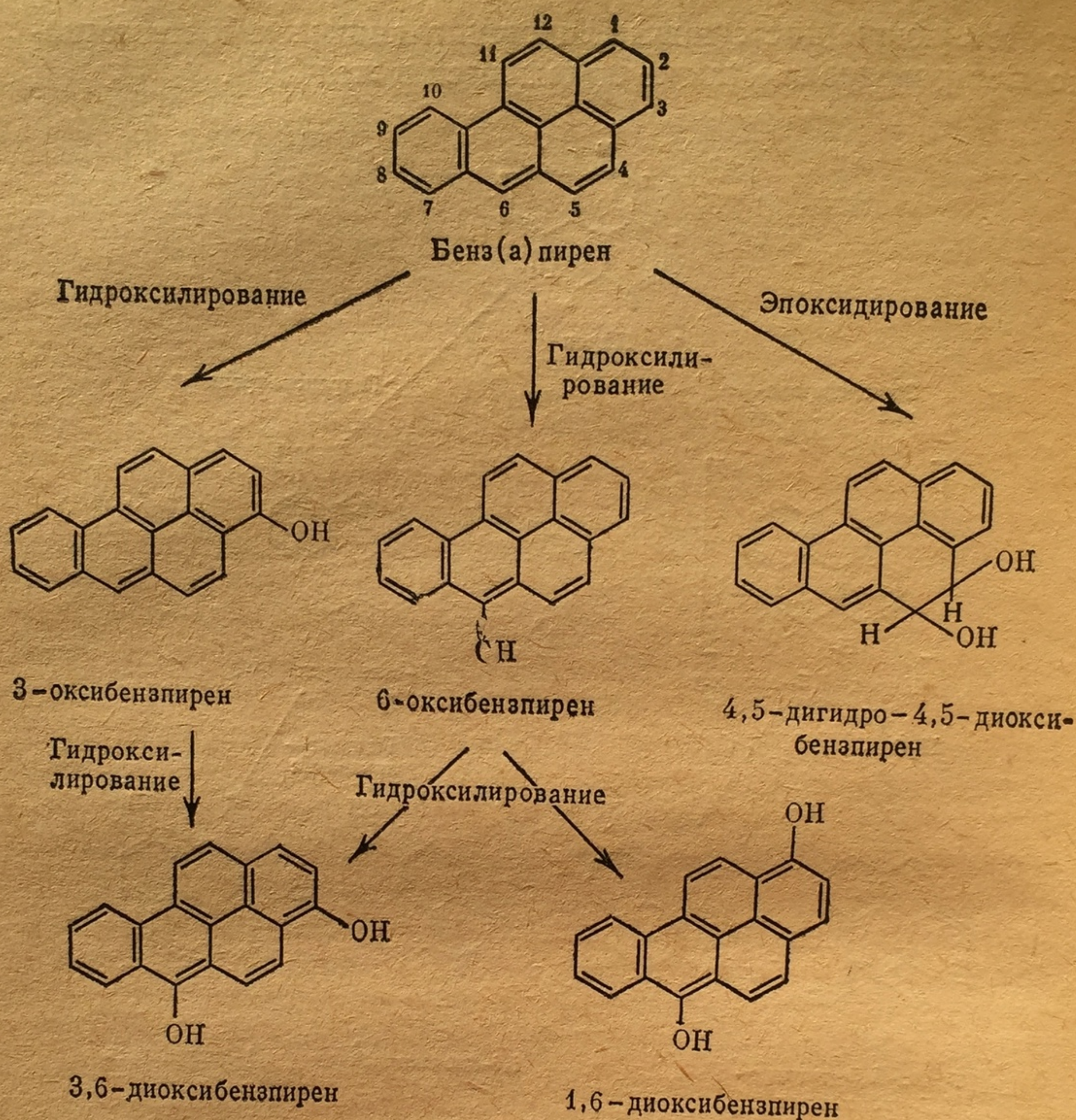
Бензпирен у крыс и мышей, выделяющиеся и сульфатные конъюгаты 3,6-диоксипирена и соединения пирена с кислотой⁽¹²²⁾. Гидроксигируются, так как их присутствие обнаружено в моче большинства животных. Механизм образования полициклических углеводородов

ответствующие цистеиновые, цистеинглициновые и глутатионовые производные также выделяются в желчь⁽³⁵⁾.



Бензпирен у крыс метаболизируется с образованием 27 метаболитов, выделяемых в желчь. К ним относятся глюкуронидные и сульфатные конъюгаты 3- и 6-оксибензпирена и 1,6- и 3,6-диоксибензпирена, конъюгаты 4,5-дигидро-4,5-диоксибензпирена и соединение, которое образует бензпирен при обработке кислотой⁽¹²²⁾.

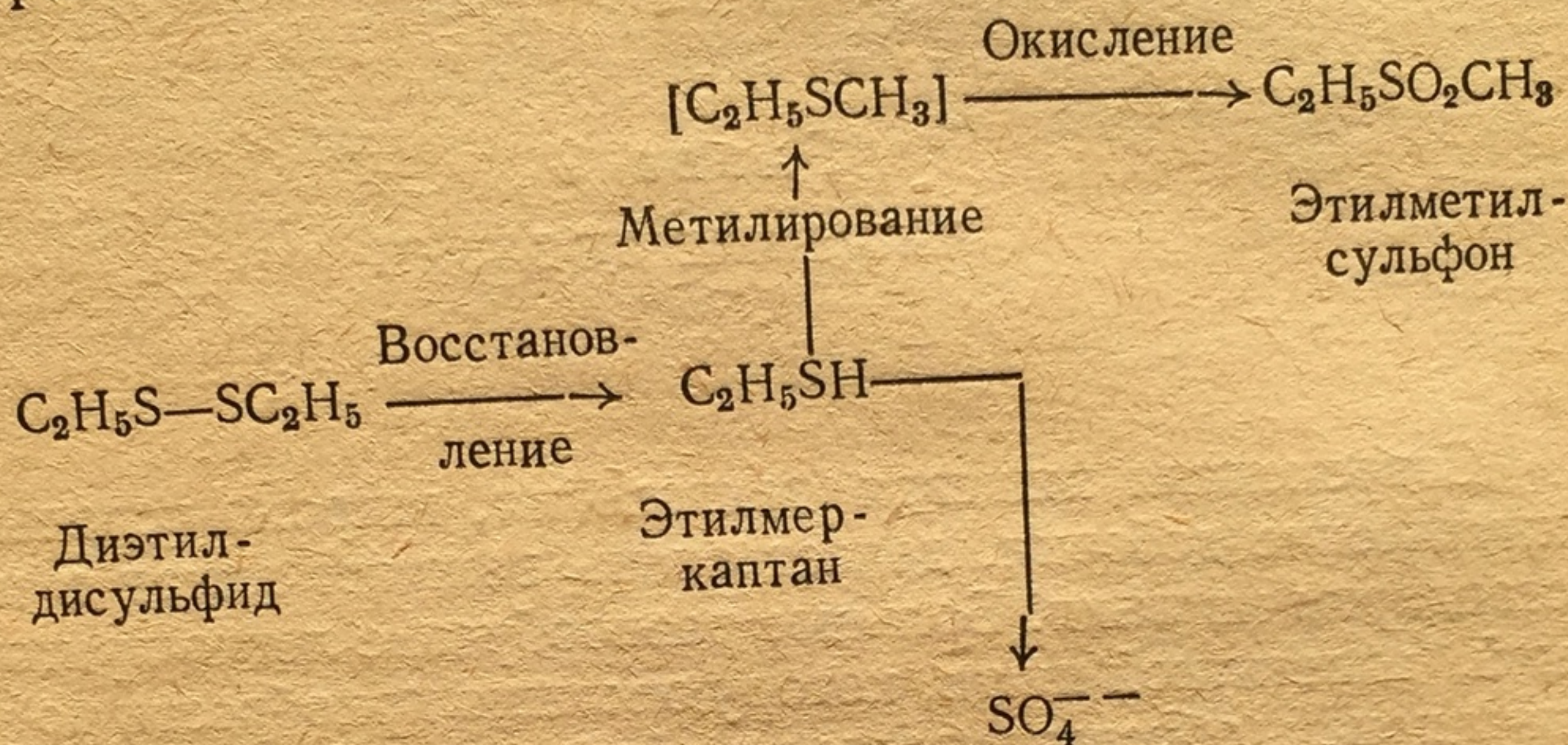
Гидроксилирование является полноценной дезинтоксикацией, так как исходный бензпирен, по-видимому, является непосредственным канцерогеном. Активность бензпиренгидроксилазы обнаружена в тонком кишечнике, а также в печени большинства млекопитающих и является проявлением защитного механизма против канцерогенности поглощенных полициклических углеводов⁽³³⁸⁾.



Сернистые соединения. Меркаптаны и другие серусодержащие соединения в больших количествах содержатся в овощах и растениях, которые обычно составляют часть пищевого рациона. Аллилсульфид $(\text{CH}_2\text{-CHCH}_2)_2\text{S}$ придает запах луку и чесноку; дитиолизомасляная кислота $(\text{HSCCH}_2)_2\text{CHCOOH}$ находится в спарже, а метиловый эфир S-метилтиопропионовой кислоты $(\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3)$ находится в ананасах. Растения рода *Brassica*, хрен обыкновенный, редька и семена горчицы содержат гликозиды горчичного масла, которые при гидролизе образуют аллил-, кротонил-, фенилэтил- и параоксифенилэтилтиотиоцианаты.

Меркаптаны и сульфиды в небольших количествах обычно присутствуют в моче и, по-видимому, это связано с характером пищи. Например, метилмеркаптан выделяется в мочу у человека

после съедания спаржи. Меркаптаны также образуются при восстановлении дисульфидов и могут подвергаться метилированию с образованием метиловых алкилсульфидов, которые окисляются в соответствующие сульфоны. Однако большинство этих сернистых соединений в конечном счете метаболизируется в сульфаты. Диэтилсульфид, например, в основном метаболизируется в сульфат (85% дозы), но небольшие количества этилмеркаптана и этилметилсульфона выделяются с мочой, а этилмеркаптан выделяется также с выдыхаемым воздухом.



Л и т е р а т у р а

- Goldberg L. Eurotox Symposium on the toxicity of naturally occurring substances, *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1964, 2, 655—685.
- Mickelsen O. a. Yang M. G. Naturally occurring toxicants in foods, *Fed. Proc.*, 1966, 25, 104—123.
- Williams R. T. Metabolism of phenolics in animals. *Biochemistry of Phenolic Compounds*. ed. Harborne, J. B. Academic Press, London, 1964, ch. 6, 203—248.

Глава 9

ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

Современная пищевая технология, широко использующая химические добавки, делает очень важный вклад в мировые стандарты питания. Большое разнообразие легко приготовляемой, аппетитной пищи, которую можно приобрести по умеренным ценам, обуславливается в значительной мере современной технологией приготовления и хранения, которая включает использование широкого ряда чужеродных химических веществ. Эти химические вещества можно разделить на две основные группы, а именно соединения, которые специально добавляются при производстве пищевых продуктов для улучшения их внешнего вида, вкусовых качеств и способности сохраняться, и соединения, которые попадают в пищу случайно, как загрязнения. Эти две группы могут быть далее классифицированы следующим образом.

Специальные добавки: питательные вещества (витамины); красители (азо- и флюоресцеиновые красители); вкусовые и ароматические вещества (глутамат натрия, кумарин, ванилин, сложные эфиры, хинин); подслащивающие вещества (цикло-мат натрия, сахарин); растворители для красителей и вкусовых (ароматических) веществ (пропилен- и гексилengликоль); эмульгаторы (альгинат натрия, карбоксилцеллюлоза); антиоксиданты [аскорбиновая кислота, алкилгаллаты, бутилированный оксианизол (БОА) и бутилированный окситолуол (БТТ)]; консерванты (бензойная кислота, параоксибензойная кислота, сорбиновая кислота); вещества, улучшающие текстуру и консистенцию (бикарбонаты, фосфаты, агар).

Загрязнения пищи: пестициды (ДДТ, малатион); гербициды (динитроортокрезол, 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота);

фунгициды (бифенил, дегидроуксусная кислота); медикаменты и стимуляторы роста, вводимые сельскохозяйственным животным (антибиотики, эстрогены, фениларсиновые кислоты); загрязнения от упаковки (органотины, бутилфталат); металлы и смазки, которые могут попасть из контейнеров и технологического оборудования.

Преимущества, получаемые от использования этих химических добавок, необходимо сопоставить с возможными возникающими опасностями, особенно с токсическим воздействием в результате продолжительного их применения. Поэтому знание метаболической судьбы этих соединений очень важно при оценке потенциальной токсичности.

КРАСИТЕЛИ

В настоящее время использование для окрашивания пищевых продуктов и косметических средств природных красителей, таких, как кошениль и шафран, в значительной мере вытесняется применением синтетических соединений, таких, как азо- и флюоресцеиновые красители.

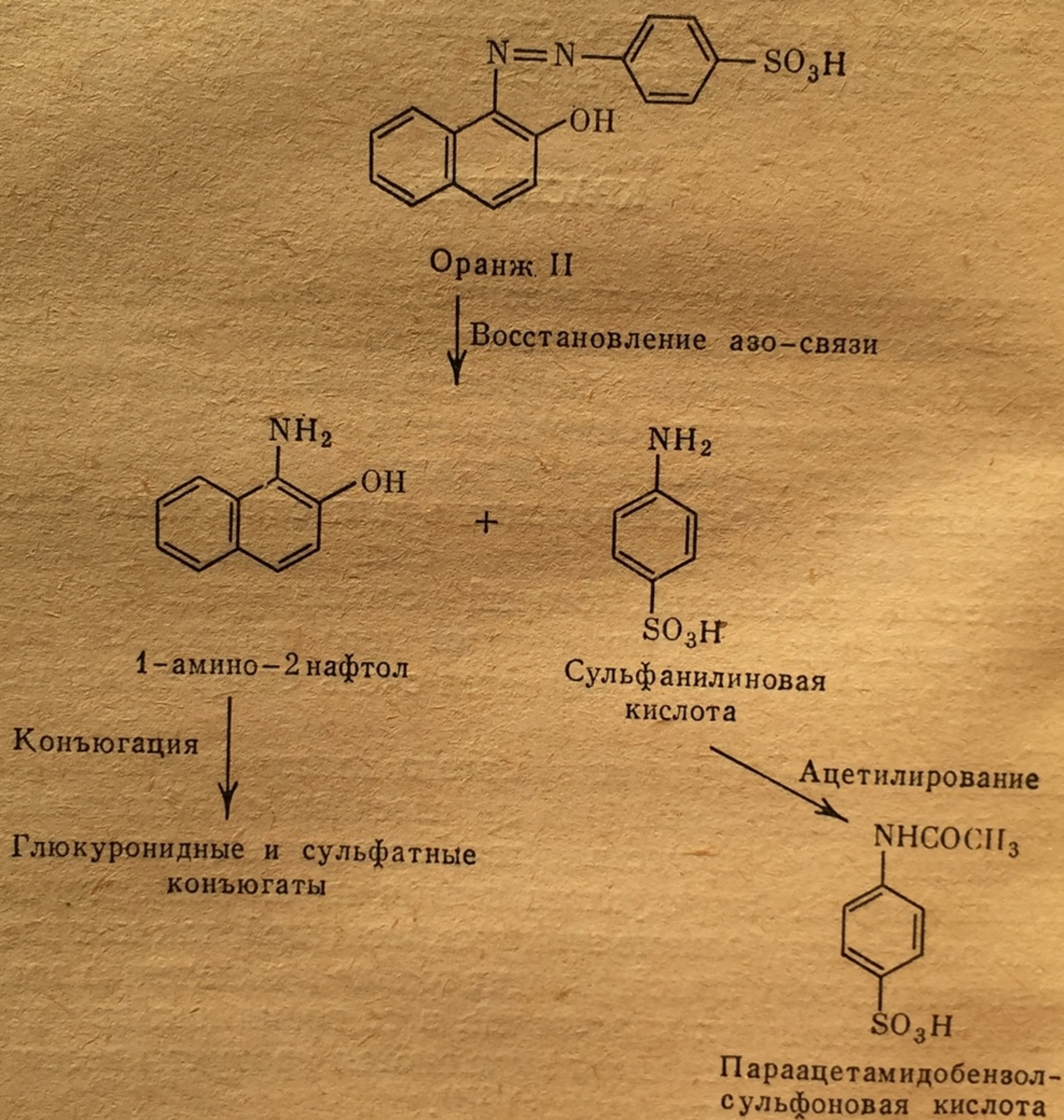
Азокрасители. Желтый краситель для сливочного масла, или парадиметиламиноазобензол, был одним из первых синтетических красителей, который использовался для окрашивания пищевых продуктов, но от него отказались, когда было обнаружено, что он является очень сильным канцерогеном.

Основным путем метаболизма этого класса соединений является восстановительный разрыв азосвязи с образованием смеси аминов. Это осуществляется, по-видимому, желудочно-кишечной флорой. Азоредуктаза печени играет лишь второстепенную роль в метаболизме этих азокрасителей, так как введение в воротную вену крыс приводит только к выделению в мочу и желчь неизмененных красителей, в то время как при пероральном введении в основном выделяются продукты восстановительного расщепления (амины)⁽²⁷⁴⁾.

Устойчивость к воздействию печеночной азоредуктазы особенно вероятна, если соединение имеет гидроксильную группу, смежную с азогруппой, что может облегчить образование гидразоновой структуры с присоединенными атомами водорода (см. тартразин, стр. 194).

Азокрасители, содержащие ароматическое кольцо, незамещенное в пара-положении, также метаболизируются гидроксилированием⁽⁸⁷⁾.

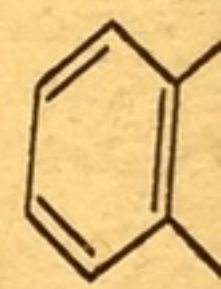
Оранж II (хризоидин; 1-парасульфобензилазо-2-нафтол). Этот краситель при скармливании кроликам выделяется в мочу главным образом в виде продуктов восстановления и лишь 2% дозы присутствуют в виде неизмененного красителя. Метаболитами, находящимися в моче, являются сульфанилиновая кислота (49% дозы), параацетамидобензолсульфоновая кислота (21%), 1-амино-2-нафтилсульфат (42%) и 1-амино-2-нафтилглюкуронид (41%)⁽⁸⁷⁾.



Судан I (1-фенилазо-2-нафтол). При пероральном введении кроликам этот краситель, слабый канцероген, претерпевает восстановительное расщепление, а также метаболизируется посредством гидроксилирования бензольного кольца. В мочу выделяются неизмененный краситель (1,2% дозы) и конъюгаты 1-параоксифенилазо-2-нафтола (1,5%), парааминофенола (44%),

ортоамин
ла⁽⁸⁷⁾. В м
курониды
зо-2-нафто
литами^(59a)

Гидрокс

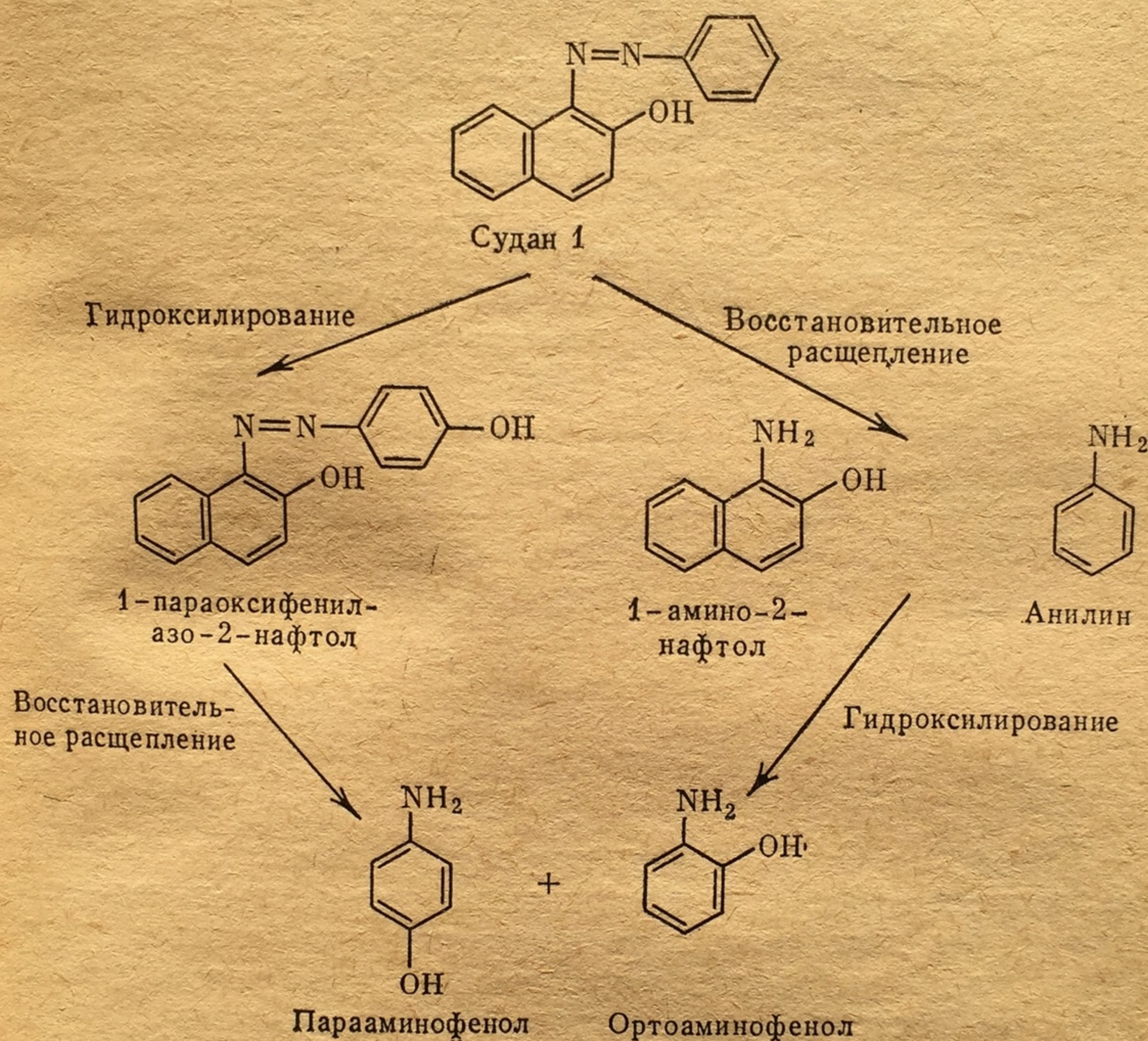


1-параок
азо-2-

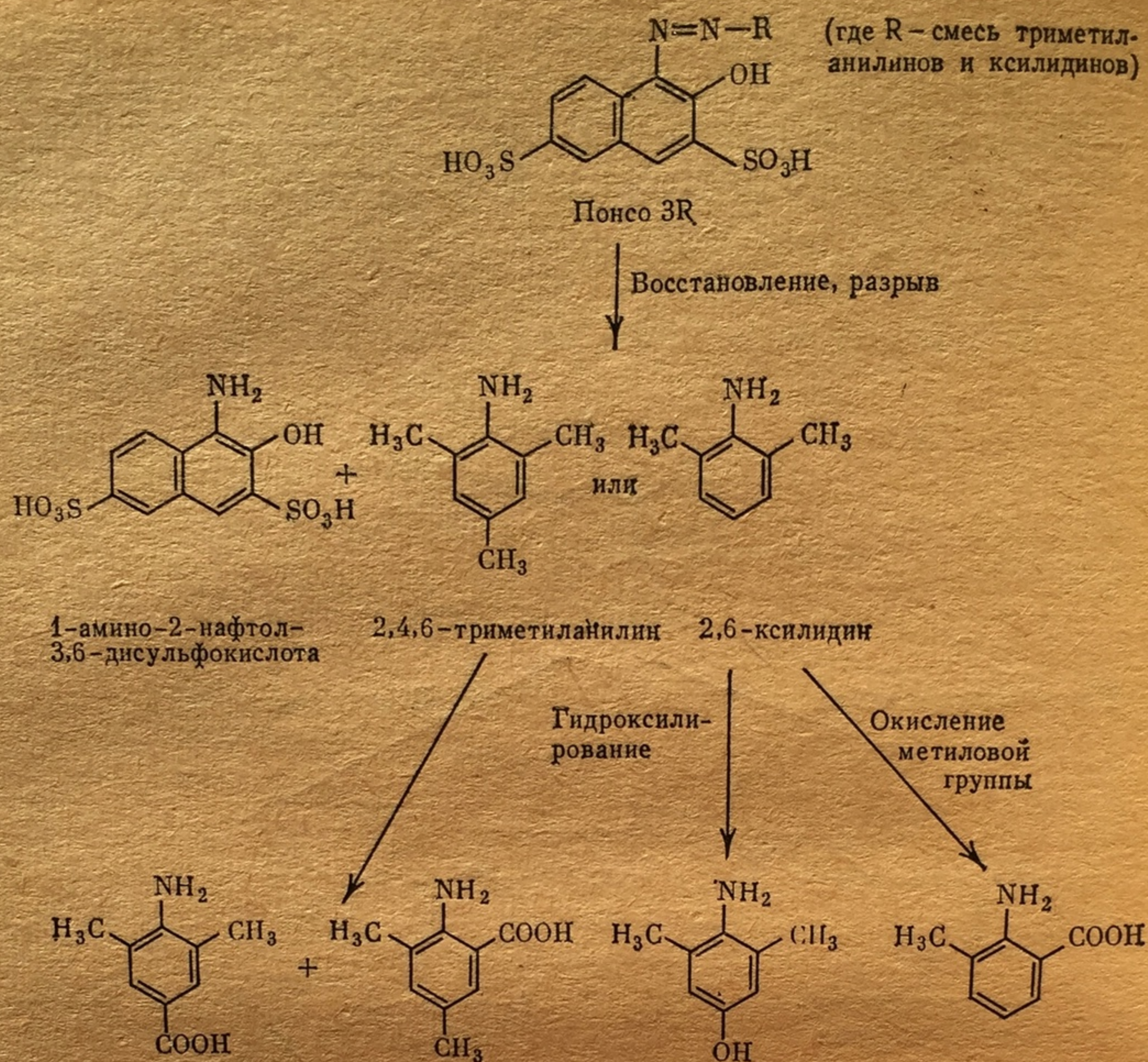
Восстановитель-
ное расщепление

Понсо 3R. Эт
посредством вос
2-нафтол-3,6-дис
линовых произв
и 2,4-, 2,5- и 2,6
лота выделяется
далее метаболи
замещенных ме
дина — гидрокси
(см. стр. 194).

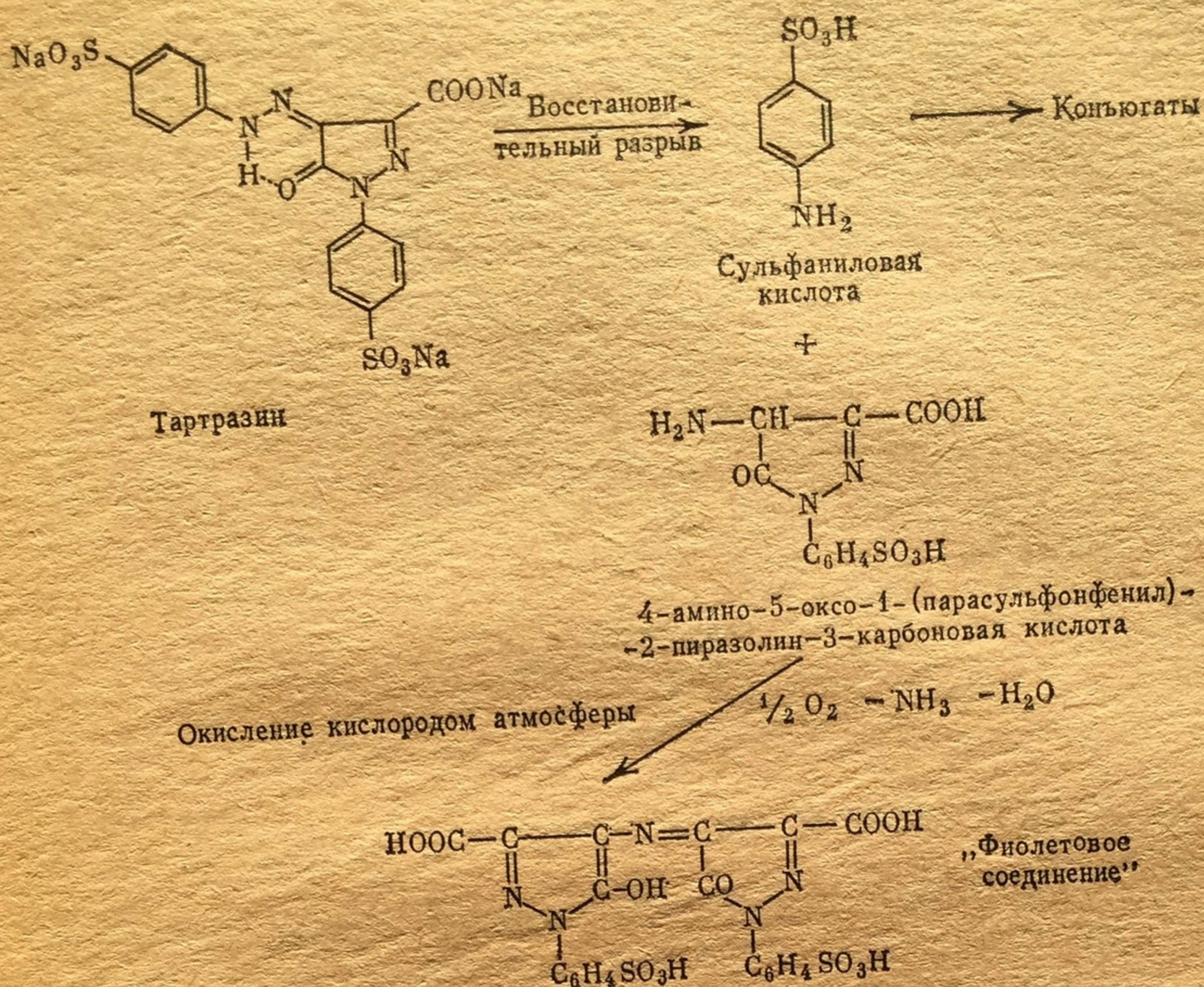
ортоаминофенола (0,5%), анилина (1,1%) и 1-амино-2-нафтола⁽⁸⁷⁾. В моче кролика, кроме того, были обнаружены N-глюкурониды 1-фенилгидразо-2-нафтола и 1-параоксифенилгидразо-2-нафтола вместе с другими гидроксилированными метаболитами^(59a).



Понсо 3R. Этот смешанный азокраситель метаболизируется посредством восстановления азосвязи с образованием 1-амино-2-нафтол-3,6-дисульфоновой кислоты, а также различных анилиновых производных, включая 2,4,5- и 2,4,6-триметиланилин и 2,4-, 2,5- и 2,6-ксилидины. Аминонафтолдисульфоновая кислота выделяется неизменной, а анилиновые производные далее метаболизируются посредством окисления одной из замещенных метиловых групп, а в случае 2,5- и 2,6-ксилидина — гидроксилированием ароматического кольца^(220, 221) (см. стр. 194).



Тартразин. С¹⁴. Тартразин при внутрибрюшинном введении небольшими дозами (2,4 мг/кг) крысам и кроликам выделяется с мочой без изменения, в то время как при больших дозах (300 мг/кг) он выделяется у кроликов частично неизменным (57% дозы) и частично в виде продукта восстановительного расщепления — сульфаниловой кислоты (32%). Однако при пероральном введении крысам, кроликам и человеку он выделяется в основном в виде сульфаниловой кислоты и ее конъюгатов. Из этого следует, что тартразин подвергается восстановительному расщеплению только в желудочно-кишечном тракте и вследствие наличия в нем кетогидразоновой структуры с присоединенным водородом, в которой нет истинной азосвязи, он устойчив к печеночной азоредуктазе млекопитающих. Выделение сульфаниловой кислоты в мочу после высоких внутрибрюшинных доз, вероятно, происходит из-за восстановительного разрыва тартразина, выделенного неизменным в желчь⁽¹⁸⁶⁾.

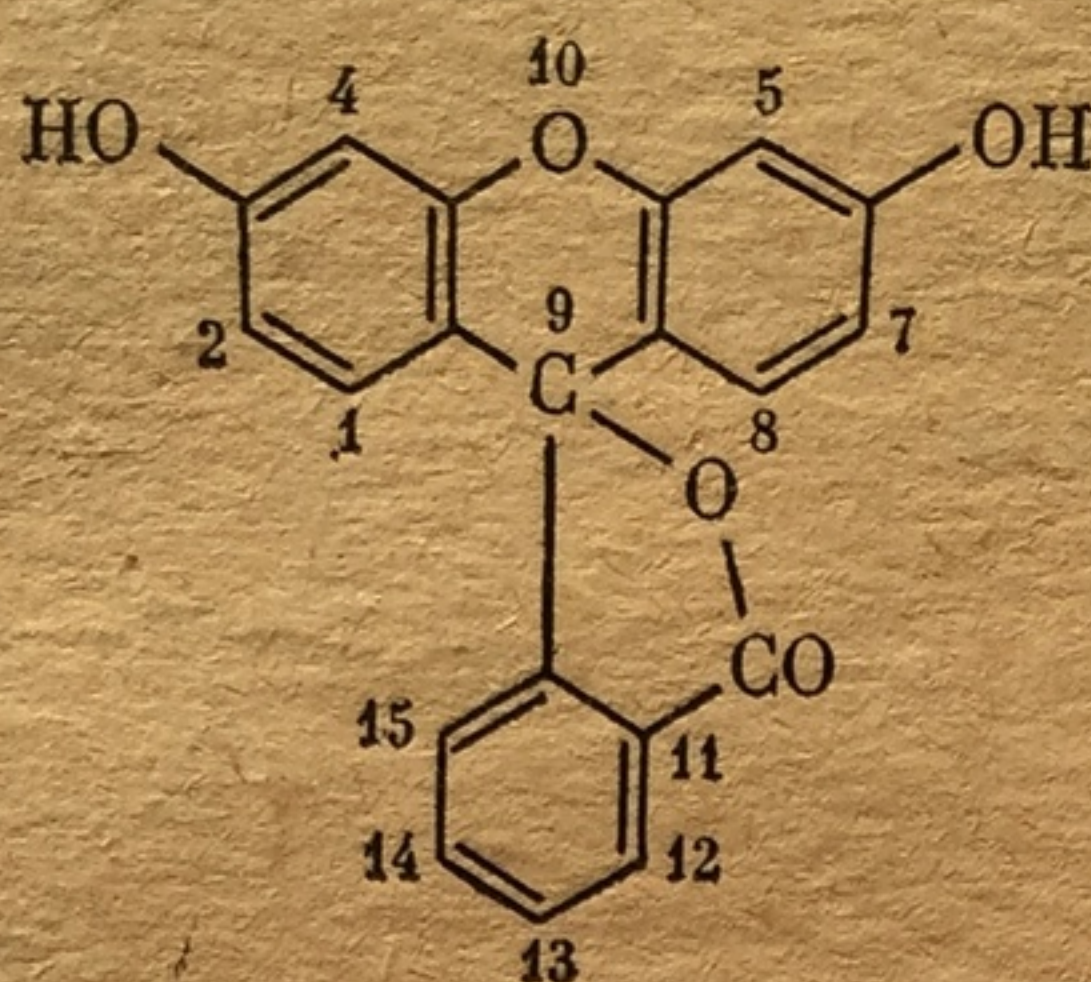


При восстановительном разрыве тартразина, кроме того, получается 4-амино-5-оксо-1-(парасульфофенил)-2-пиразолин-3-карбоновая кислота, которая образуется из пиразолиновой части молекулы.

Этот метаболит присутствует в кале крыс (55% дозы), которым тартразин вводился перорально или внутрибрюшинно; он окисляется на воздухе, теряя аммиак и воду, с образованием «фиолетового соединения»^(344b).

Флюоресцеиновые красители. Изучение метаболической судьбы флюоресцеина и его галогеновых производных (эозины и эритрозины) проводилось на крысах⁽³³⁹⁾. Основная структура этих красителей при метаболизме не изменяется. 4-Бром- и 4-йод-флюоресцеин образуют неустойчивые в щелочах глюкуронидные конъюгаты и в небольшой степени дегалогенируются в флюоресцеин. Флюоресцеин и 4,5-дибром-, 4,5-дийод- и 2,7-дихлорфлюоресцеин также образуют неустойчивые в щелочах глюкурониды, в то время как три- и более высоко галогенированные производные выделяются совершенно неизмененными. Эти красители и их конъюгаты выделяются как в мочу, так и

в желчь, причем выделение в желчь усиливается с увеличением степени галогенирования молекулы (см. табл. 8).



Флуоресцеин

ВКУСОВЫЕ И АРОМАТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

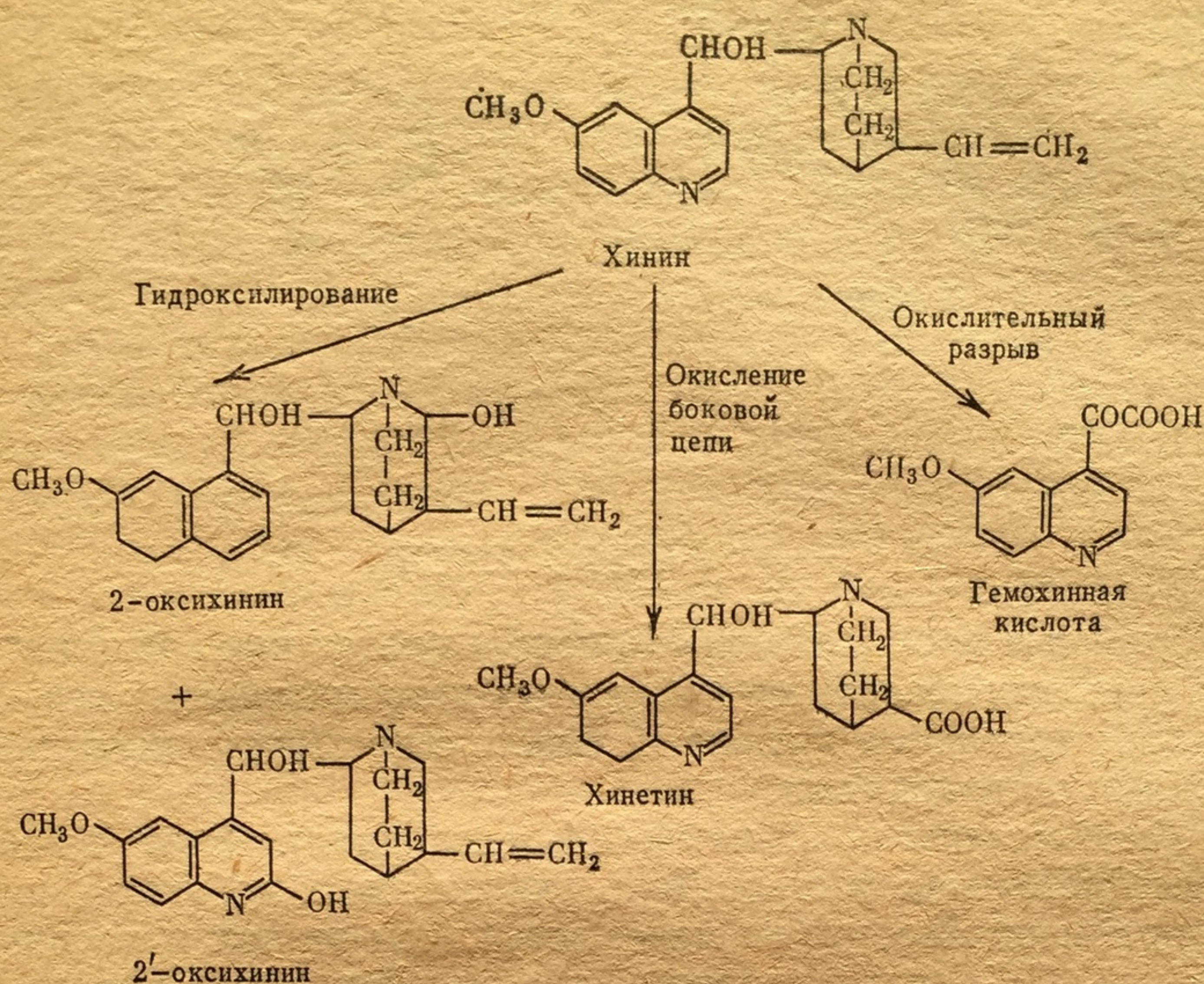
Кумарин, ванилин и многие сложные эфиры, используемые для улучшения вкусовых качеств пищевых продуктов, являются природными веществами и поэтому описаны в главе 8.

Хинин — тоже природное вещество, но он включен в эту главу потому, что рассматривается главным образом как добавка при производстве пищевых продуктов. Многочисленные синтетические химикалии, особенно сложные эфиры, кислоты и кетоны, используются как искусственные приправы для пищевых продуктов.

Хинин. Этот алкалоид одно время являлся признанным средством от малярии, но позднее он был вытеснен синтетическими препаратами мепакрином и памахином. В настоящее время хинин широко применяется для придания горького привкуса газированным столовым водам, аперитивам и кондитерским изделиям.

У человека он метаболизируется окислением хинуклидинового и хинолинового колец с образованием 2-оксихинина (основного метаболита), 2'-оксихинина и диоксихинина, у которого обе гидроксильные группы находятся в хинуклидиновых ядрах. Кроме того, утверждают, что хинин метаболизируется окислением винильной группы с образованием хинетина и окислительным разрывом молекулы с образованием 6-метокси-хинолин-4-кетокاربонной кислоты (гемохинной кислоты).

Помимо при-
рованный сахар)
терских изделий
ные, синтетическ
цикламат натрия
Цикламат кал
фаминовая кисло
однако большие д
вают у них диар
S³⁵ или C¹⁴ (232b)
полностью выделя
следы его метабол
найлены в моче л
перорально(210a)
Сахарин (орто
неизменным у ч
больших дозах, а

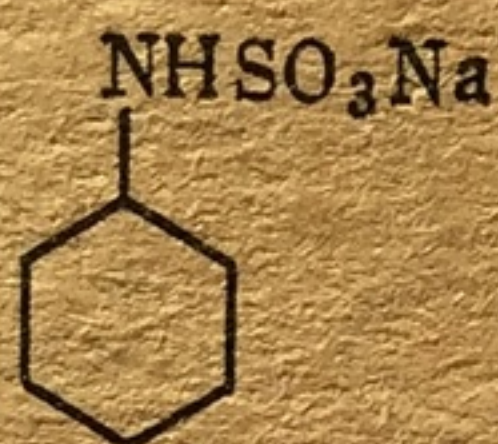


ПОДСЛАЩИВАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

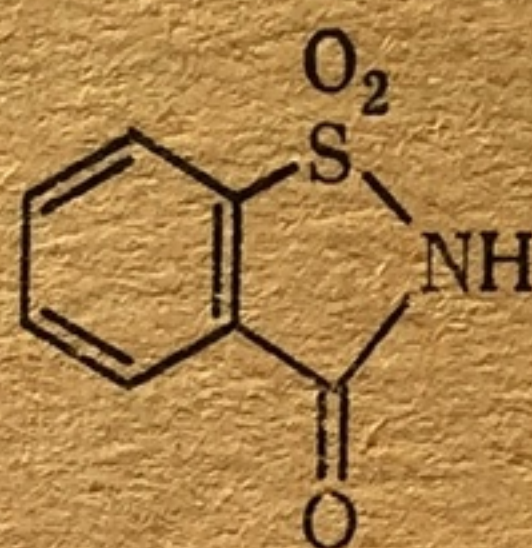
Помимо природных сахаров (глюкоза, сахароза, инвертированный сахар), в производстве пищевых продуктов, кондитерских изделий и напитков широко применяются непитательные, синтетические подслащивающие агенты: сахарин и цикламат натрия.

Цикламат кальция или натрия (сукарил, циклогексилсульфаминовая кислота). В небольших дозах цикламат нетоксичен, однако большие дозы (5% пищи), получаемые крысами, вызывают у них диарею и задержку роста. Цикламат, меченный S^{35} или C^{14} (^{232}b), у человека и лабораторных животных почти полностью выделяется неизмененным с мочой и калом, хотя следы его метаболита — циклогексиламина (0,7% дозы) были найдены в моче людей и собак, которым этот агент вводился перорально (210a).

Сахарин (ортосульфобензимидазол). Тоже быстро выделяется неизмененным у человека и кроликов. Он нетоксичен при небольших дозах, а большие дозы (5%) задерживают рост крыс.



Цикламат натрия

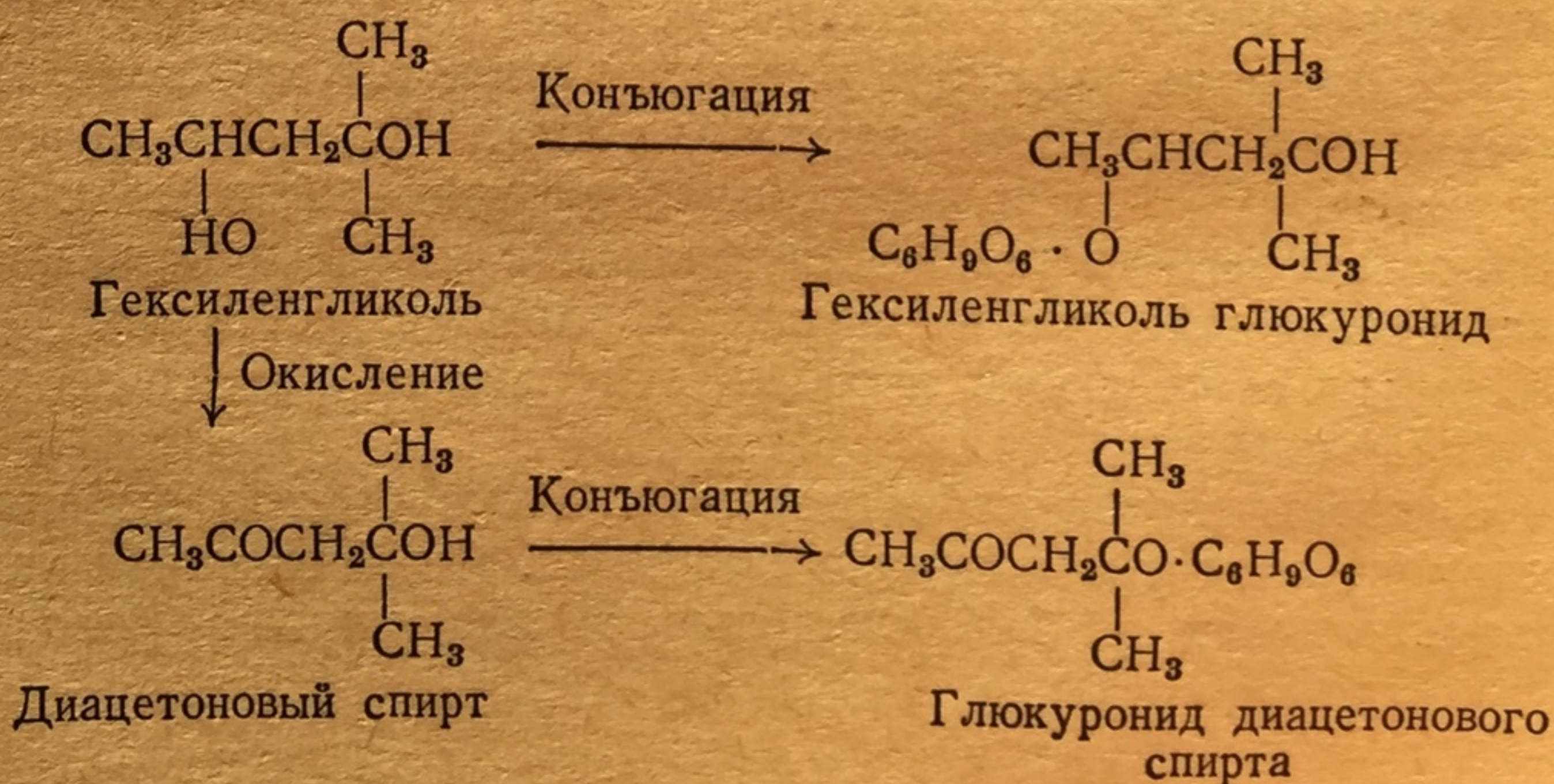


Сахарин

РАСТВОРИТЕЛИ

Этанол и пропиленгликоль используются как растворители для пищевых красителей и вкусовых и ароматических веществ, и рассматриваются в главе 12 вместе с промышленными химическими соединениями.

Гексиленгликоль (2-метил-2,4-пентандиол). Этот гликоль применяется как растворитель для пищевых добавок и имеет то преимущество, что он менее летуч, чем этанол и пропиленгликоль. C^{14} -Гексиленгликоль, введенный кроликам перорально, в основном выделился с мочой (88% дозы за 5 дней), 2—3% радиоактивности выделялось с выдыхаемым CO_2 и только 2,5% оставалось в организме через 8 дней после введения дозы. Моча содержала семь метаболитов, включая глюкуронид гексиленгликоля (46% дозы), неизмененный гексиленгликоль (2,5%), диацетоновый спирт (1,4%) и неидентифицированный глюкуронид, который может быть конъюгатом диацетонового спирта. Гексиленгликоль превращается в диацетоновый спирт также и посредством инкубации со срезами печени крыс⁽¹³⁸⁾.

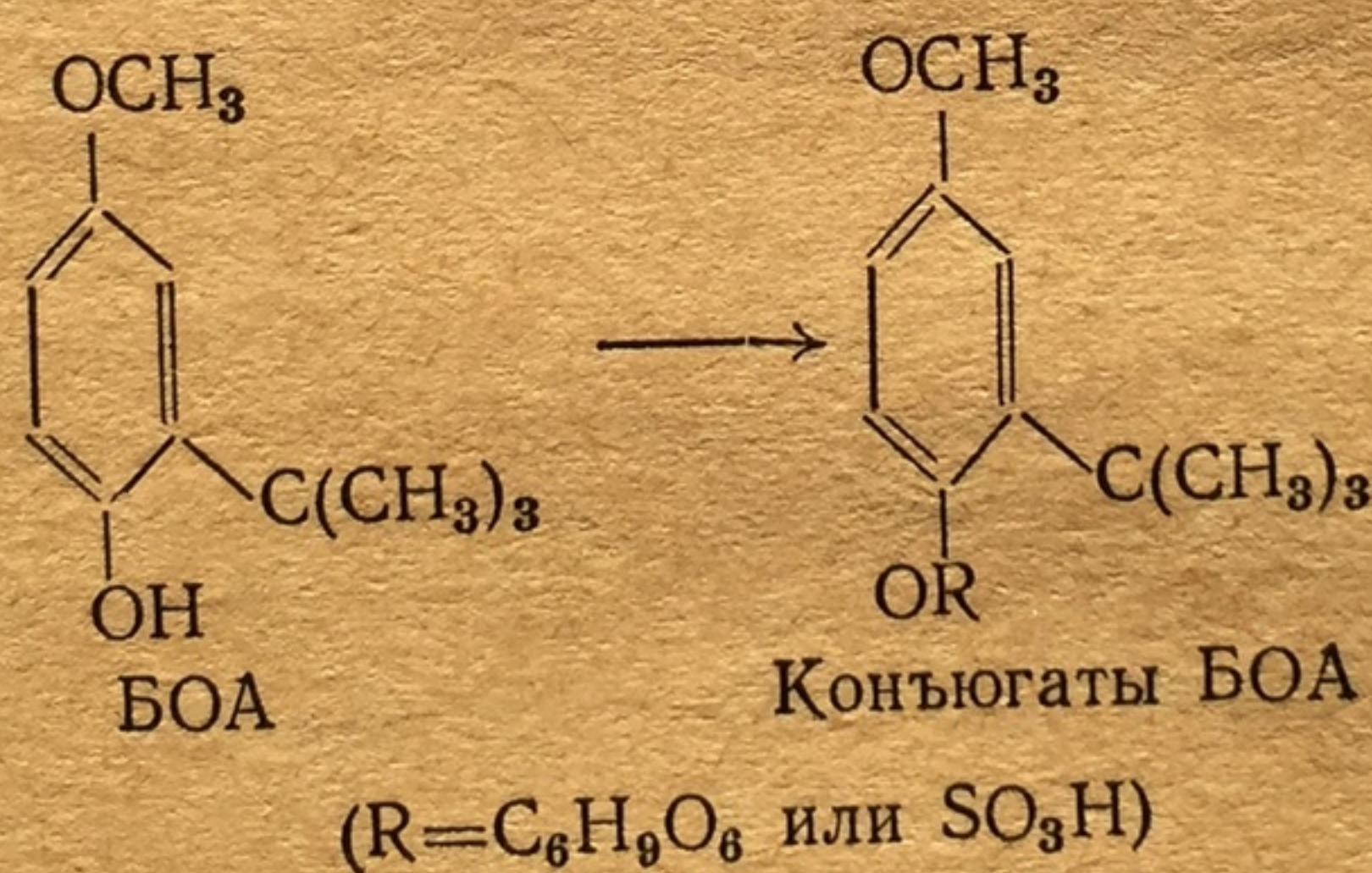


АНТИОКСИДАНТЫ

Эти вещества добавляются к жирам для предохранения их от прогоркания; к ним относятся токоферолы, бутилированный оксианизол (БОА), бутилированный окситолуол (БОТ), пропилгаллат, N,N-дифенилфенилендиамин (ДФФД) и этосихин.

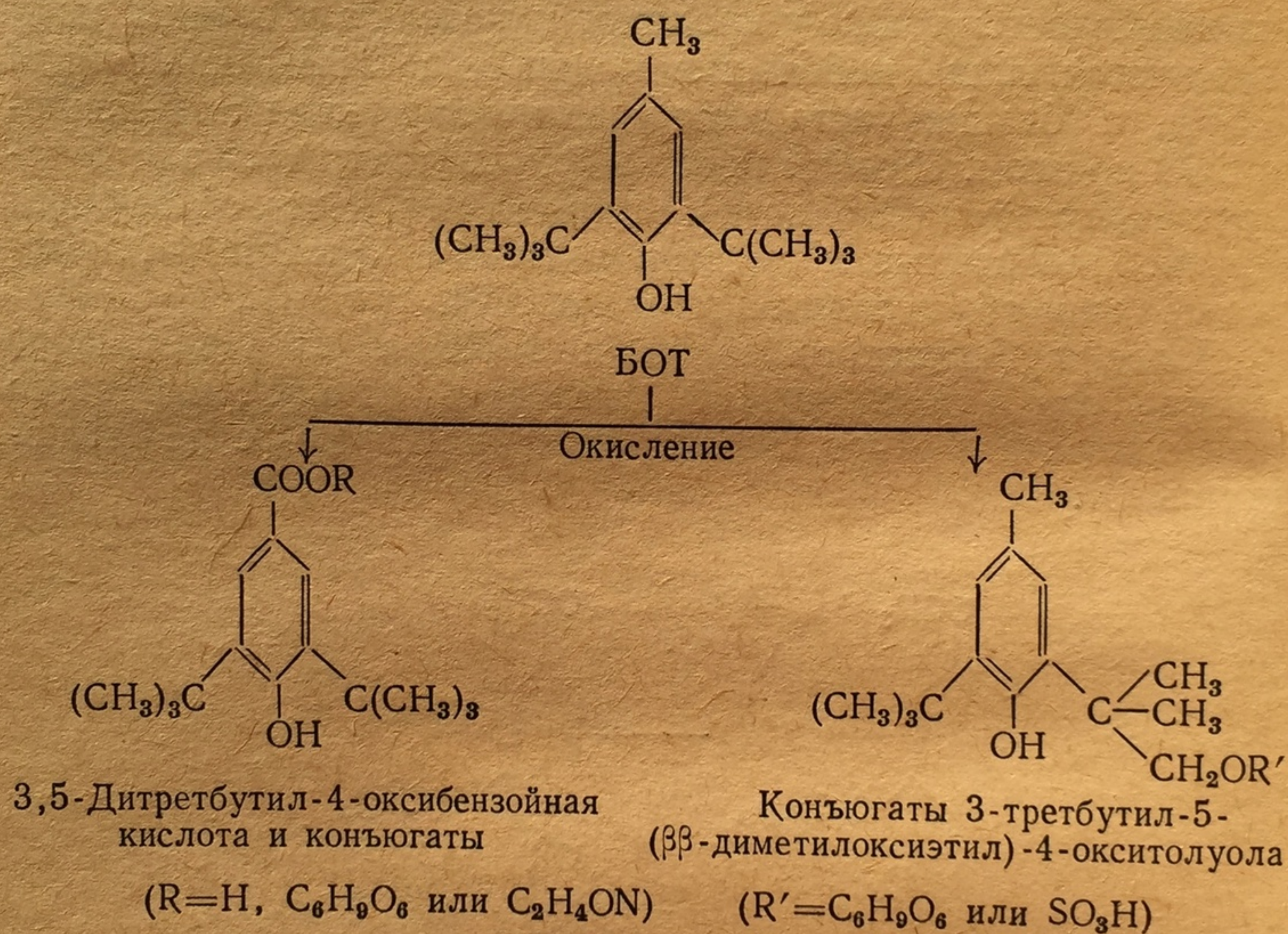
Бутилированный оксианизол (БОА). Это смесь 85% или более 3-третично-бутил-4-оксианизола и 15% или менее 2-третично-бутил-4-оксианизола и применяется для стабилизации пищевых жиров. У крыс пероральные дозы (0,4 г/кг) выделяются в основном с мочой в виде глюкуронидного конъюгата (72% дозы) с небольшими количествами эфирсульфата (14%) и неизмененного БОА (5%)⁽⁷⁾. Аналогичная структура метаболизма наблюдается также у кроликов и людей, а у собак в моче выделяются лишь небольшие количества БОА-глюкуронида (5,5%), а большая часть дозы выделяется в виде неизмененного БОА с калом. У собак также в большом количестве выделяется эфирсульфат (23% дозы), и, кроме того, у них образуются гидроксилированные и деметилированные метаболиты, которые не были обнаружены в моче людей⁽⁸⁾.

После хронического введения БОА собакам в течение одного года в дозе до 100 мг/кг/день накопления этого антиоксиданта в жире, печени, почках или мозге не наблюдалось⁽¹⁶⁵⁾.

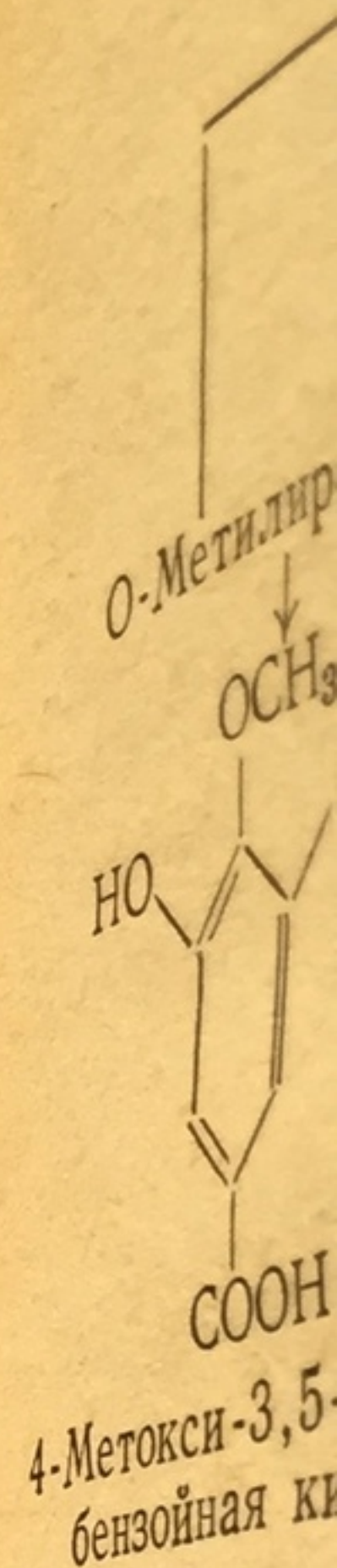


Бутилированный окситолуол (БОТ) (3,5-дитретбутил-4-окситолуол). БОТ используется как антиоксидант пищевых жиров и в обычно применяемых дозах (около 0,01%) не оказывает токсического воздействия. При более высоких дозах (>0,2%) у крыс происходит ожирение печени, нарушение роста и синтеза фосфолипида.

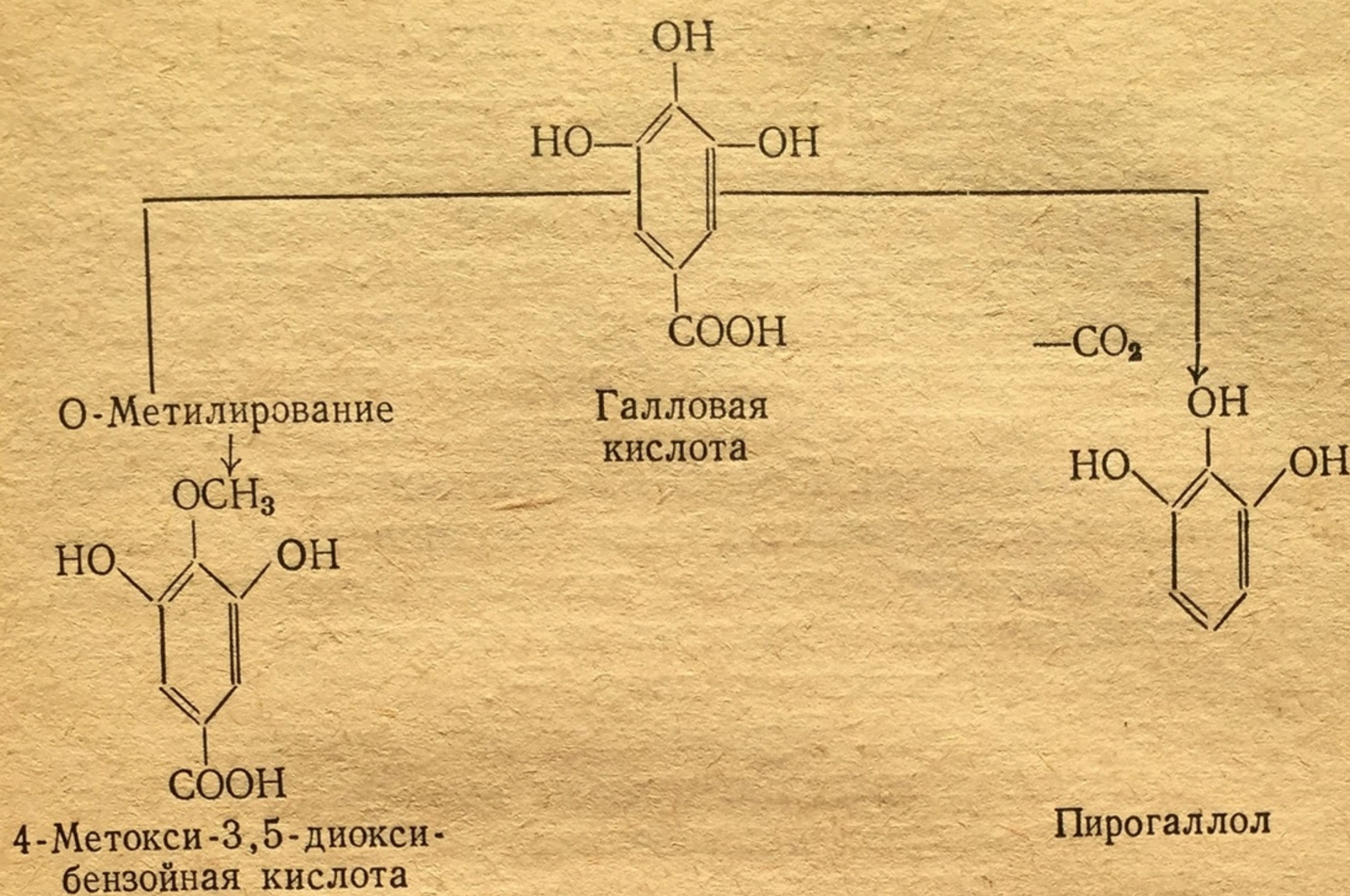
Фенольная группа БОТ изолируется в пространстве двумя смежными третичнобутиловыми группами и не образует конъюгатов. При пероральном введении крысам БОТ метаболизируется окислением 1-метиловой группы с образованием карбоновой кислоты или ω -окислением одной из третичнобутиловых групп с образованием первичного спирта. Обе новые функциональные группировки служат центрами для конъюгации, а метаболитами, выделяемыми в мочу, являются глюкуронид (9% дозы) и эфирсульфат (8%), 3-третбутил-5-($\beta\beta$ -диметилоксиэтил)-4-окситолуол-3,5-дитретбутил-4-оксибензойная кислота (8%), ее сложноэфирные глюкуронидный (16%) и глициновый (2%) конъюгаты⁽⁸³⁾.



Галловая кислота (3,4,5-триоксибензойная кислота). Галловая кислота применяется как антиоксидант главным образом в форме ее алкиловых сложных эфиров. При введении кроликам она в основном выделяется в мочу неизменной, а кроме этого, выделяются небольшие количества в виде пирогаллола и 4-метокси-3,5-диоксибензойной кислоты⁽³³⁷⁾. Декарбоксилирование в пирогаллол является результатом метаболизма с участием кишечной микрофлоры^(288a) (стр. 201).



Органические
качестве консервантов
та и сорбиновой кислоты
рассматриваются
Параоксифенил
ее алкиловые
консерванты
введении кроликам
и выделяются
лоты (25—40%)
кислоты (15—18%), параоксифенилсульфаты
лоты выделяются
ных эфиров (43%)
(35%)⁽³²³⁾
Нитрит
пользуемая для
взаимодействий
органические
дуктах. В рыбе
во, был обнаружен
нитрозамин (2)



КОНСЕРВИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

Органические вещества, наиболее широко применяемые в качестве консервирующих веществ, а именно бензойная кислота и сорбиновая кислота, являются природными веществами и рассматриваются в главе 8.

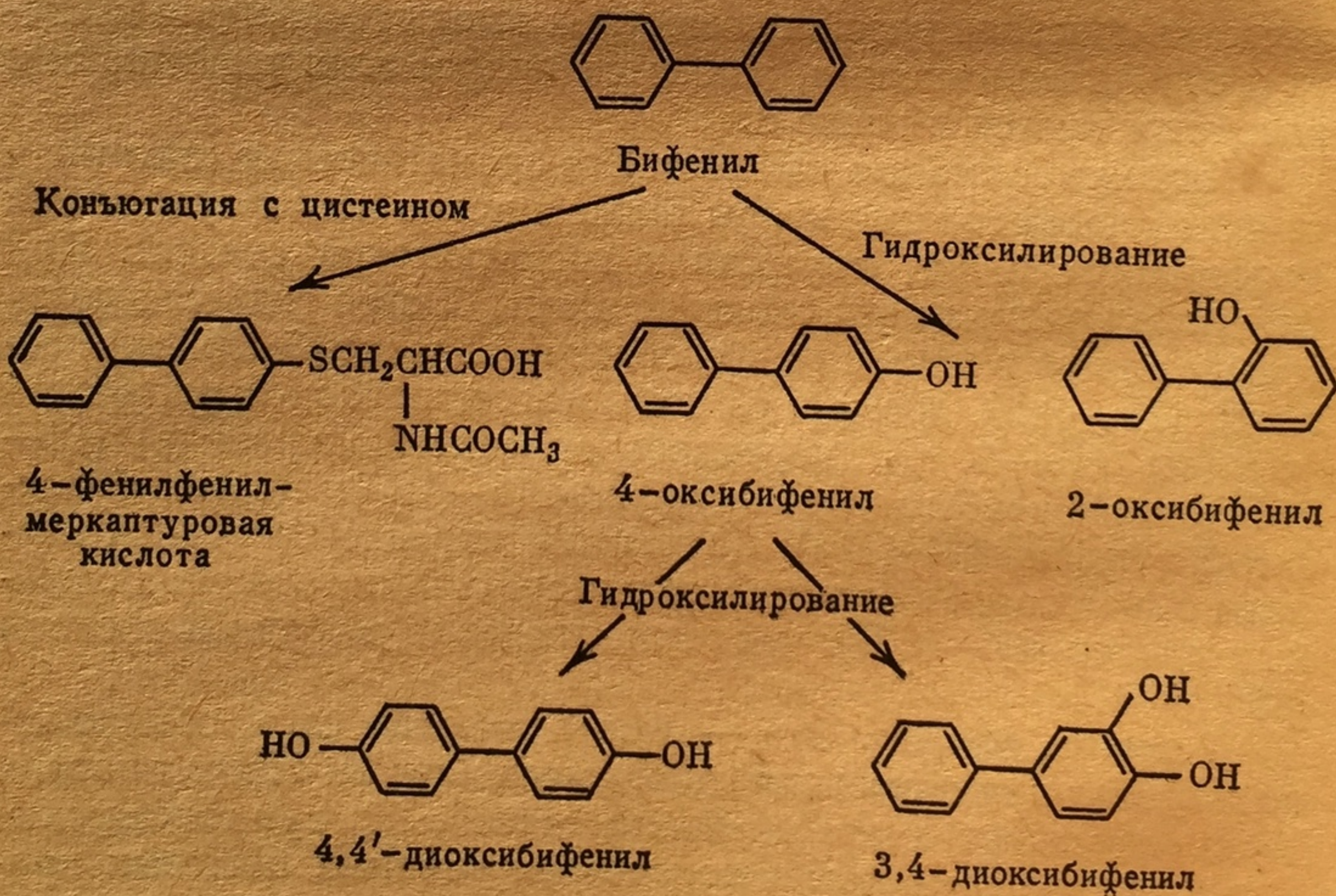
Параоксибензойная кислота. Эта ароматическая кислота и ее алкиловые сложные эфиры также широко используются как консерванты пищи, лекарств и косметических средств. При введении кроликам эти сложные эфиры быстро гидролизуются и выделяются в мочу в виде свободной параоксибензойной кислоты (25—40% дозы) и ее конъюгатов, параоксигиппуровой кислоты (15—30%), паракарбоксифенилглюкуронида (10—18%), параоксибензоилглюкуронида (5—8%) и паракарбоксифенилсульфата (7—12%). Конъюгаты параоксибензойной кислоты выделяются в больших количествах после введения сложных эфиров (47—60%), чем после введения свободной кислоты (35%)⁽³²³⁾.

Нитрит натрия. Это — неорганическая соль, обычно используемая для консервирования мяса и рыбы. Нитрит натрия взаимодействует с компонентами тканей, образуя токсические органические соединения в консервированных пищевых продуктах. В рыбной муке, к которой было добавлено это вещество, был обнаружен гепатотоксический канцероген — диметилнитрозамин⁽²⁸⁴⁾.

ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПИЩИ

Среди бесчисленных химических соединений, которые могут загрязнять пищу, наиболее распространенными, по-видимому, являются инсектициды⁽¹⁶⁶⁾; они рассматриваются в главе 11. К числу других загрязнений относятся фунгистаты (например, бифенил и дегидроуксусная кислота), а также медикаменты и стимуляторы роста (например, стильбэстрол, фениларсиновые кислоты и диалкилолово), вводимые сельскохозяйственным животным. Применение соединений этой последней категории может привести к загрязнению мяса и молочных продуктов; например, широко распространено загрязнение молока пенициллином и другими антибиотиками, используемыми при лечении мастита у коров⁽¹³³⁾.

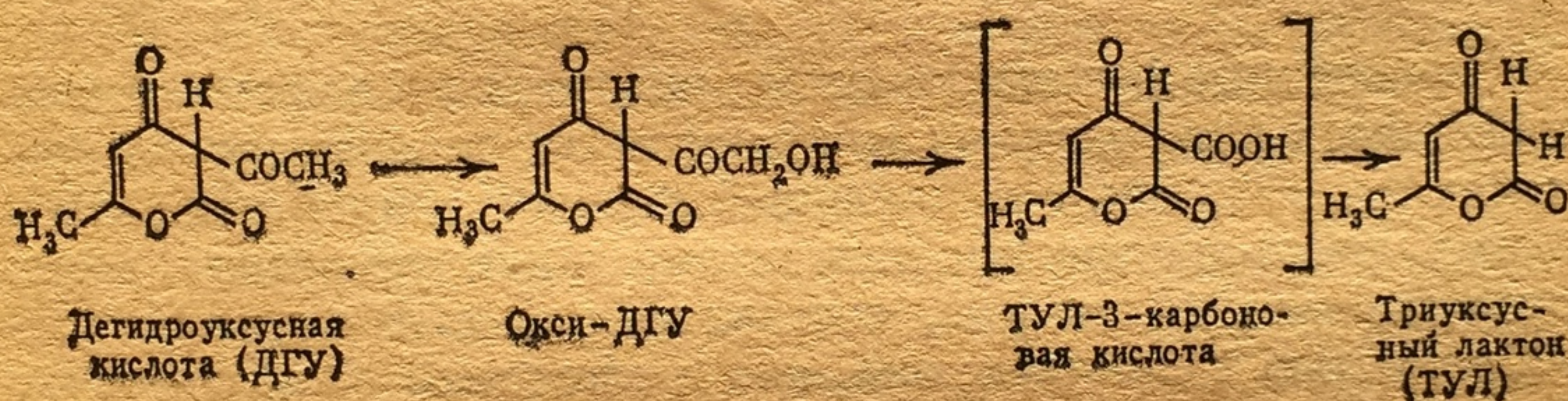
Бифенил (дифенил). Применяется как фунгистат цитрусовых плодов. При введении крысам вызывает полиурию и угнетение роста. У крыс он метаболизируется в 4-оксибифенил (30% дозы) и его глюкурониды (20%), 4,4'- и 3,4-диоксибифенилы (5 и 3% соответственно) и 4-фенилфенилмеркаптуровую кислоту (1,3%). У кроликов, собак и мышей основным метаболитом также является 4-оксибифенил, а у мышей, кроме того, выделяется в мочу 2-оксибифенил^(74, 77).



Дегидроуксусная кислота (ДГУ) [3-ацетил-6-метил-1,2-пирен-2,4(3H)-дион]. ДГУ применяется как фунгицид и бакте-

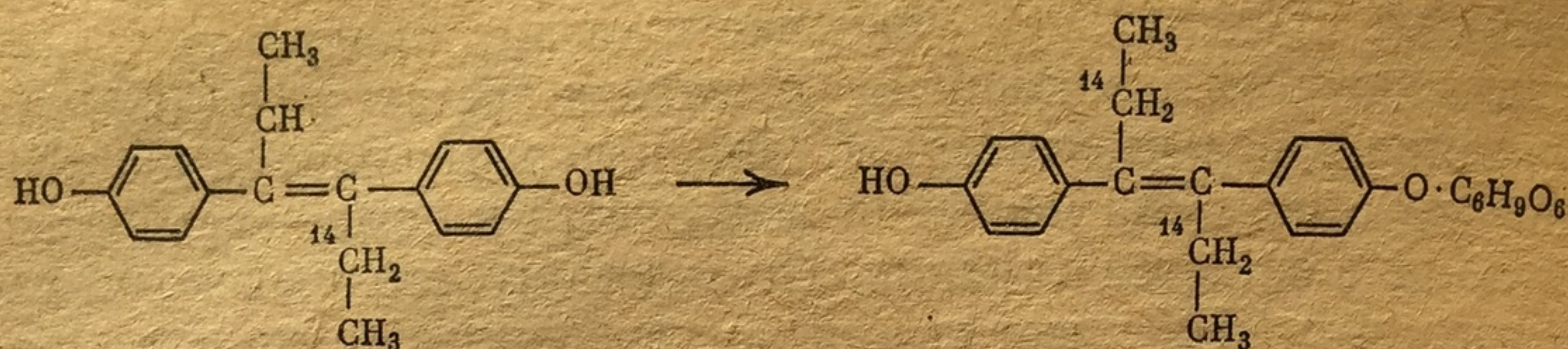
рицидное средство при упаковке пищевых продуктов, а также в некоторых антиферментных зубных пастах, но в США она считается вредным веществом. При пероральном введении C^{14} -ДГУ кроликам она медленно выделяется и даже через 7 дней около 12% остается в тканях. По-видимому, это происходит из-за того, что ДГУ имеет активную карбонильную группу в боковой цепи, которая вызывает связывание с белками и взаимодействие с солями аммония с образованием аминосоединений. Основным метаболит окси-ДГУ также активен.

У кроликов 75% дозы выделяется с мочой, 8% с выдыхаемым CO_2 и 2% с калом. Основными метаболитами в моче являются: неизменная ДГУ плюс имино-ДГУ (5% дозы), окси-ДГУ плюс иминоокси-ДГУ (20%), триуксусный лактон (ТУЛ) (10%), мочевины (0,3%) и соединение, идентифицированное как ТУЛ-3-карбоновая кислота (20%). У крыс намного меньше радиоактивности выделяется с мочой (14%), но больше с калом (19%), в желчь выделяется ДГУ и окси-ДГУ, но не ТУЛ⁽¹³⁾



Стильбэстрол (α, α' -диэтилстильбендиол). Этот синтетический эстроген широко применяется при кастрировании домашней птицы и добавляется к корму телят для ускорения откорма. При небольших дозах около 70% его конъюгируется с глюкуроновой кислотой по одной из двух гидроксильных групп, сульфатная конъюгация весьма незначительна и лишь небольшие количества выделяются неизменными. Стильбэстрол, меченный C^{14} в двух метиленовых группах, инъектированный крысам в небольших дозах, в основном выделяется в желчь в виде моноглюкуронида и только 5% дозы выделяется с мочой. С выдыхаемым воздухом $C^{14}O_2$ не выделяется, так что, по-видимому, молекула стабильна.

Независимо от пути введения небольшие дозы стильбэстрола выделяются в желчь в виде глюкуронидного конъюгата и затем реабсорбируются в кишечнике, приводя к внутрипеченочной циркуляции эстрогена.



Стильбэстрол

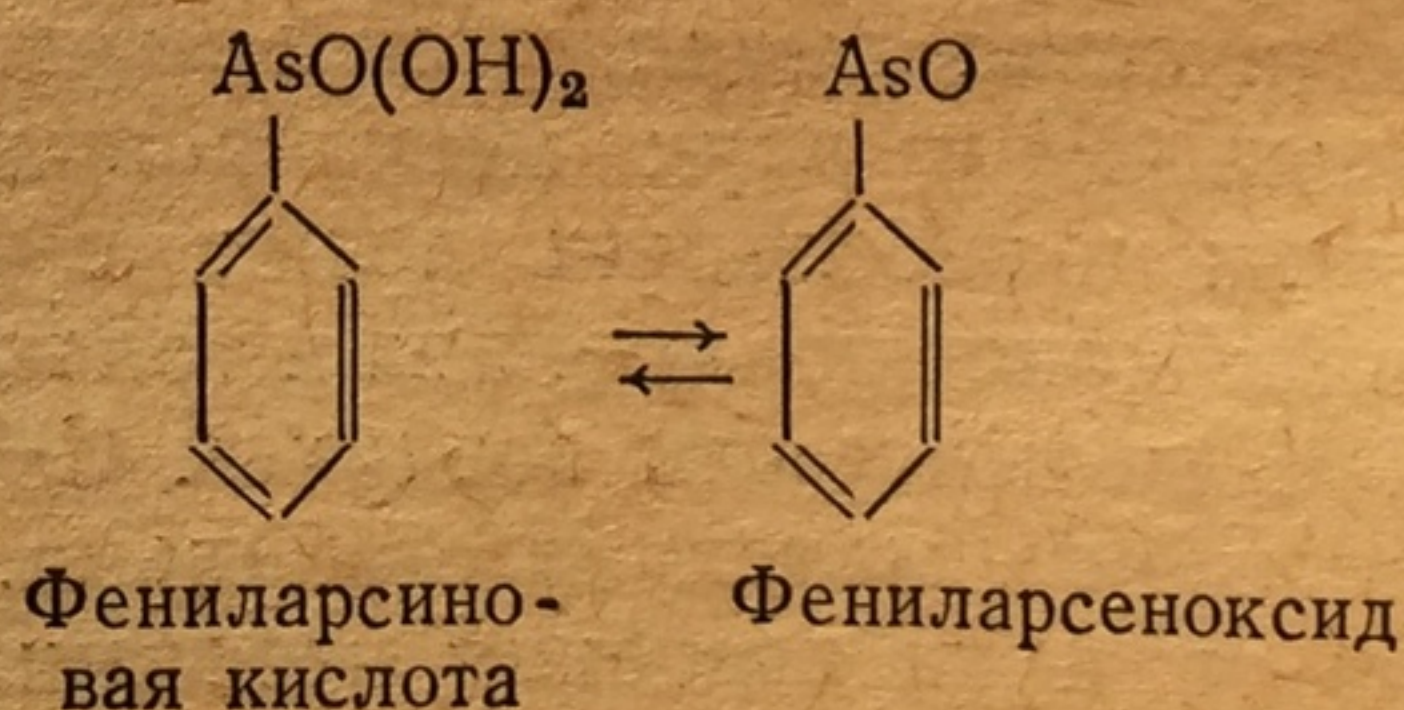
Глюкуронид стильбэстрола

У быков-производителей, которым вводили H^3 -стильбэстрол (10 мг), выделялось 22% дозы с мочой и 29% — с калом преимущественно в конъюгированной форме. У быка, которому перорально ввели 100 мг H^3 -стильбэстрола за 11 дней и который был забит через 1 день после введения последней дозы, были обнаружены лишь следы радиоактивности в тканях. Наибольшее количество (в частях на миллион) было в печени (0,009) и почках (0,004), а наименьшее — в мясе и жире (0,0003)⁽²³⁷⁾.

ФЕНИЛАРСИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Замещенные фениларсиновые кислоты, в свое время использовавшиеся для лечения трипаносомоза, теперь широко применяются в кормах для домашней птицы и свиней для борьбы с желудочно-кишечными паразитами и для ускорения роста. Это сильные кислоты (pK_a составляет от 3 до 4) с низкой растворимостью в липидах; они, как и следовало ожидать, легко выделяются и не имеют тенденции к накоплению в тканях.

Введенная кроликам фениларсиновая кислота выводится с мочой в основном неизменной, а небольшое количество выделяется в виде более токсичного фениларсеноксида. При введении кроликам фениларсеноксида выделяется органическое соединение мышьяка, но медленно, а половина его присутствует в виде фениларсиновой кислоты. Поэтому существует равновесие между трех- и пентавалентными соединениями.



Фениларсиновая кислота

Фениларсеноксид

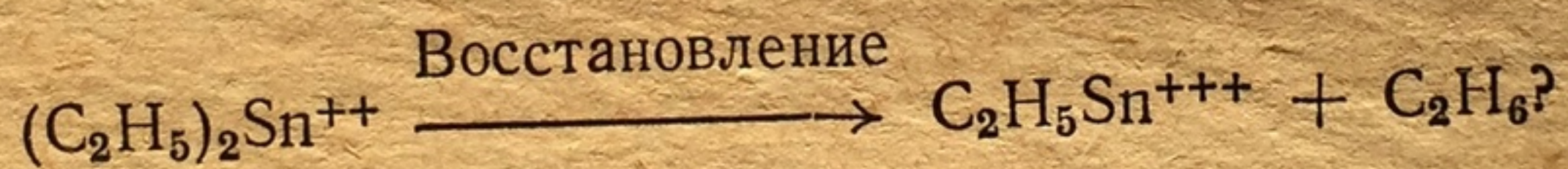
При введении курам 4-нитрофениларсиновая кислота выделяется в основном неизменной (55% дозы) и в виде 4-ами-

нофениларсиновой кислоты (арсаниловая кислота) (22%). 4-Амино- и 4-ацетамидофениларсиновые кислоты тоже выделяются в основном неизмененными. Никаких доказательств гидролиза *in vivo* фениларсиновых кислот до неорганического мышьяка получено не было⁽²³⁸⁾.

СОЕДИНЕНИЯ ДИАЛКИЛОЛОВА

Органические соединения олова, особенно диалкиловые производные, используются в качестве стабилизаторов при производстве полимерной пленки, применяемой для упаковки пищевых продуктов, и как противоглистное средство для домашней птицы. Диалкиловые соединения олова очень токсичны для крыс и мышей (ДЛ₅₀ дихлордиэтилолова для мышей — 20 мг/кг), но значительно менее токсичны для цыплят.

C¹⁴-Дихлордиэтилолово (10 мг/кг), введенное внутрибрюшинно крысам, в основном выделяется неизмененным в желчь (60% дозы) и в виде моноэтилолова (25%) и диэтилолова (5%) — с мочой. Неизмененное соединение в желчи затем дезалкилируется в основном в моноэтилолово (40%) кишечной флорой. В выдыхаемом воздухе животных не появляется никаких следов ¹⁴CO₂, на основании чего можно предположить, что дезалкилирование заключается не в окислительном удалении этиловой группы, а, по-видимому, осуществляется посредством восстановительного вытеснения этана^(44b).



Глава 10 ЛЕКАРСТВА

Одним из главных факторов, которые определяют длительность и интенсивность фармакологической активности лекарства, является скорость и структура его метаболизма. Большинство лекарств при метаболизме инактивируется, но могут иметь место также активация и изменение активности. Например, противомаларийное лекарство прогуанил становится активным только после его метаболической циклизации в 1,3,5-триазиновое производное, а анальгетик и наркотик кодеин деметилируется с образованием морфина — более сильного наркотика. Метаболизм лекарств может быть также причиной возникновения токсических метаболитов, которые приводят к некоторым побочным эффектам⁽²⁵²⁾. Лишь немногие лекарства, например барбитон (люминал), не подвергаются значительному метаболизму и выделяются в основном неизмененными.

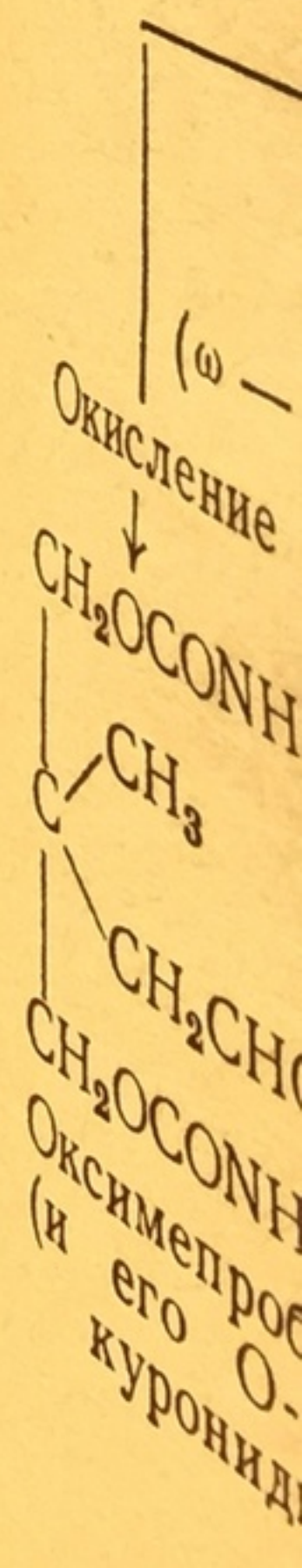
Современные лекарства в большинстве являются чрезвычайно сложными молекулами, которые метаболизируются несколькими различными реакциями с образованием значительного числа метаболитов; например, хлорпромазин дает более 20 различных метаболитов. Активность лекарства, таким образом, зависит от скорости метаболизма и от соотношения различных путей метаболизма. Поэтому количественные данные о метаболической судьбе лекарства являются очень ценными для более полного понимания его фармакологической активности. Однако второстепенные метаболиты не менее важны, особенно если они ответственны за терапевтическую активность или токсические побочные эффекты.

На фармакологическую активность лекарств могут также влиять многие факторы, которые изменяют метаболизм чуже-

родных с
ший эффект
ные ферм
стр. 120
обычной
без влияния
картвей
бавки, п
факт, кот
признани
Для и

чертах ра
распростр
рактист

Эти ле
являются
сложноэф
Менпро
мат). Это



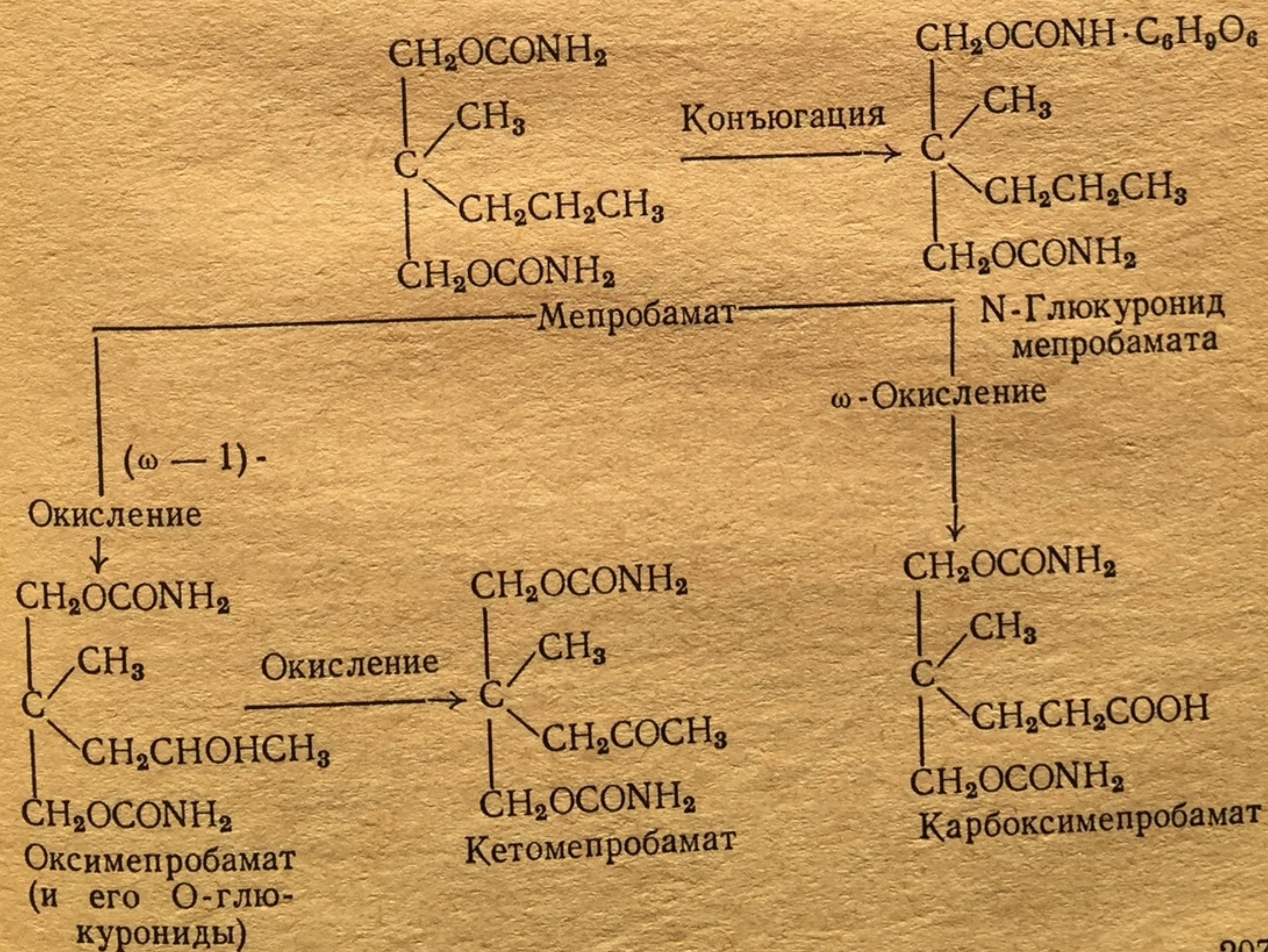
родных соединений, в особенности стимулирующий и угнетающий эффекты лекарств и других соединений на микросомальные ферменты печени, метаболизирующие лекарства (глава 6, стр. 120). Сложные лекарственные прописи теперь являются обычной практикой, и метаболизм лекарственных препаратов без влияния других чужеродных соединений, будь то иные лекарственные средства, остатки пестицидов или пищевые добавки, по-видимому, осуществляется чрезвычайно редко — факт, который, к сожалению, слишком медленно завоевывает признание.

Для иллюстрации изложенного выше в этой главе в общих чертах рассмотрены метаболические пути некоторых наиболее распространенных лекарств и по возможности приведены характеристики метаболизма, в особенности у человека.

КАРБАМАТЫ

Эти лекарства (мепробамат, мебутамат, каризопродол и др.) являются дикарбаматовыми сложными эфирами, у которых сложноэфирная связь относительно устойчива *in vivo*.

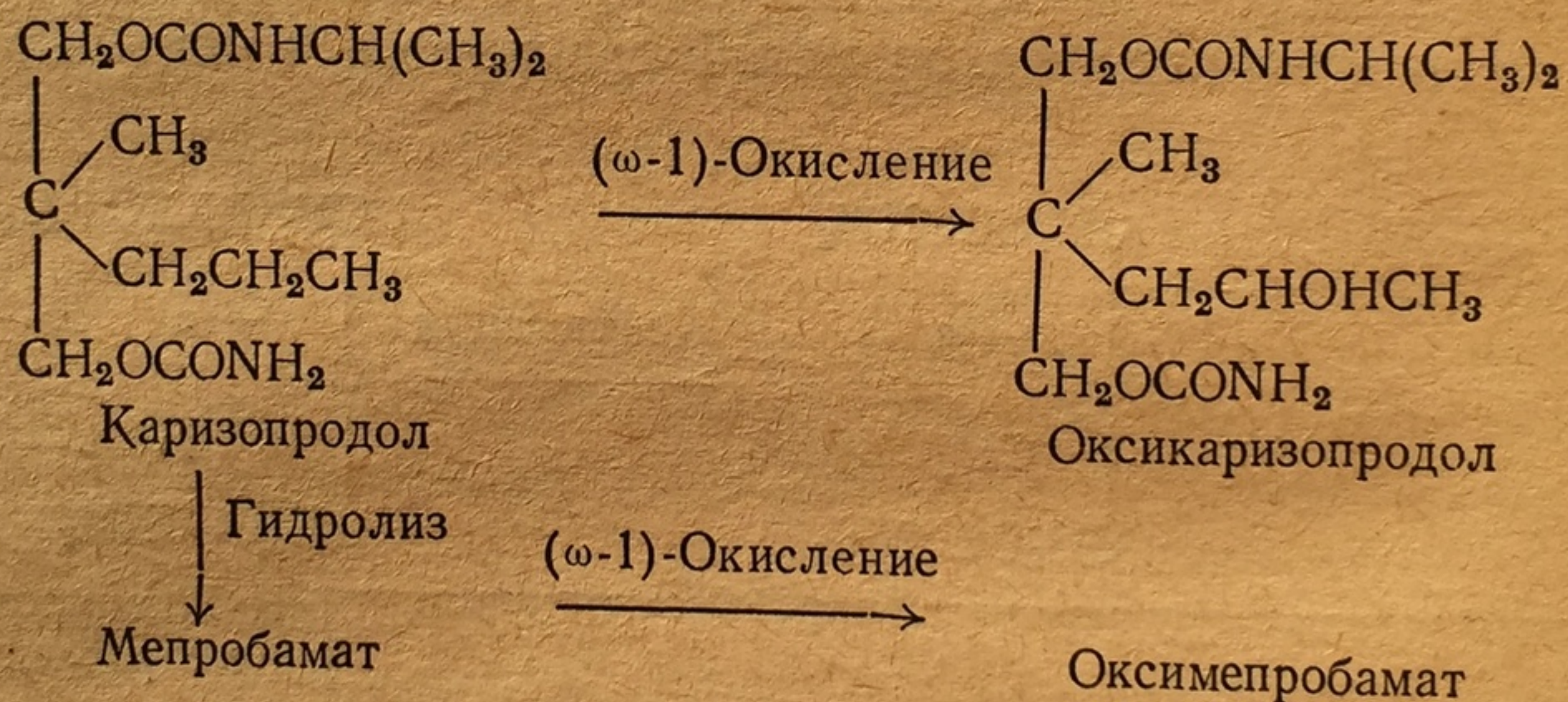
Мепробамат (2-метил-2-пропил-1,3-пропандиолдикарбамат). Этот транквилизатор метаболизируется в основном по-



средством ω - и $(\omega-1)$ -окисления N-пропиловой боковой цепи и глюкуронидной конъюгации. Гидролизу карбаматной сложноэфирной связи подвергается лишь 1—2% препарата. У собак и кроликов это лекарство метаболизируется в неактивный оксимепробамат [2-метил-2-(2'-оксипропил)-1,3-пропандиол-дикарбамат] и в его O-глюкуронид, кетомепробамат, карбоксимепробамат и мепробаматовый N-глюкуронид, которые выделяются вместе с неизмененным мепробаматом с мочой.

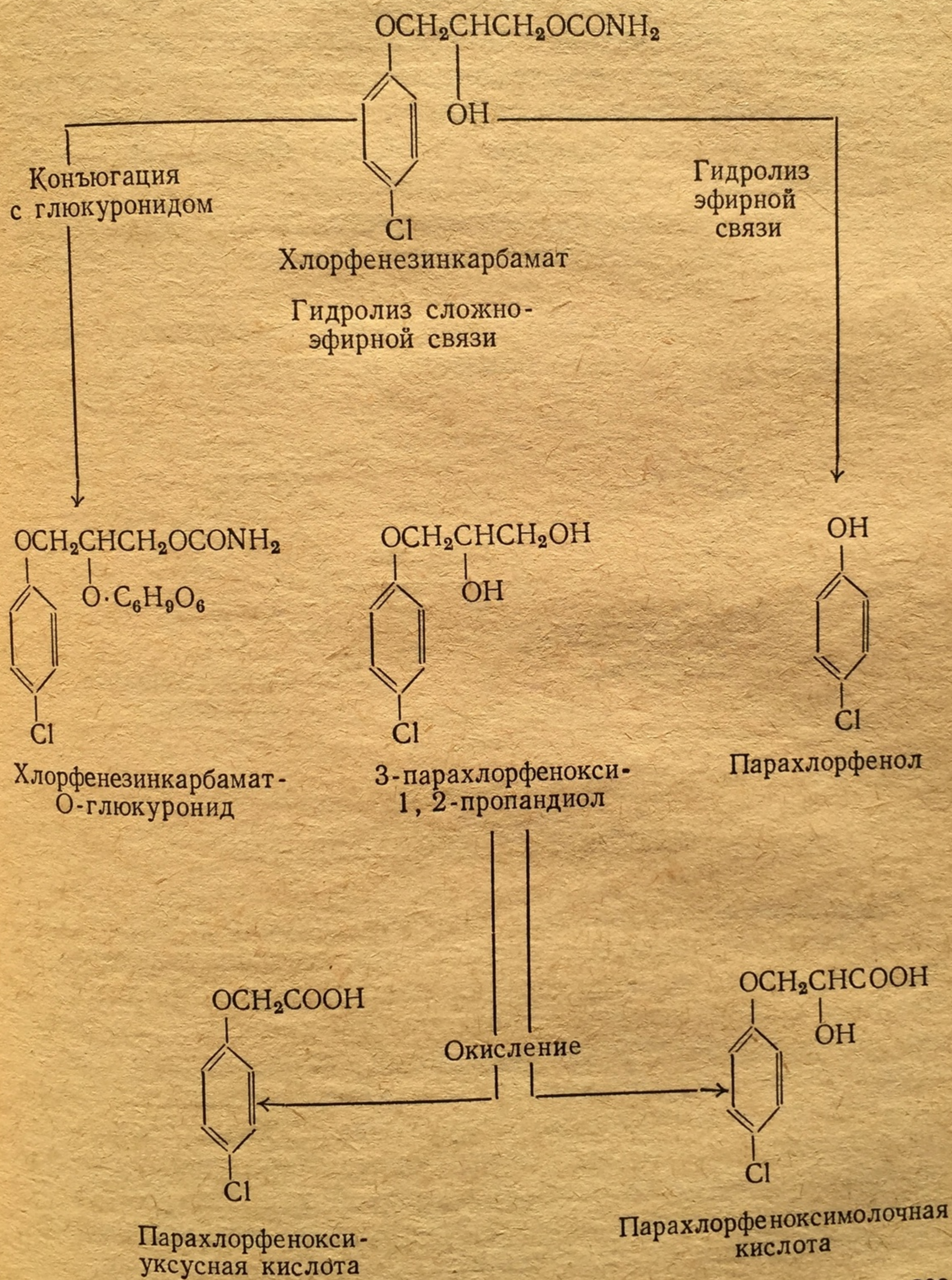
Мепробамат менее эффективен после повторных введений из-за стимуляции дезактивирующего микросомального метаболизма⁽¹⁰⁶⁾. Более того, у толерантных животных выделяются большие количества окисленных метаболитов, и выделяются они намного скорее, чем у нетолерантных животных.

Каризопродол (сома). Этот анальгетик и мышечный релаксант является N-изопропиловым производным мепробамата. У собак основным метаболитом является оксикаризопродол⁽¹¹³⁾, который выделяется в мочу вместе с меньшими количествами оксимепробамата, мепробамата и неизмененного каризопродола.



Хлорфенезинкарбамат [1,2-пропандиол-3-(парахлорфеноксид)-1-карбамат]. Метаболический путь этого лекарства, которое является мышечным релаксантом центрального действия, отличается от такового дикарбаматовых сложных эфиров. Основным метаболитом является O-глюкуронид⁽⁵²⁾, а у крыс гидролизу карбаматной сложноэфирной связи и простой эфирной связи подвергается по крайней мере около одной трети дозы. У крыс 80—90% пероральной дозы выделяется с мочой в виде неизмененного хлорфенезинкарбамата (5%), его O-глюкуронида (45%) и сульфата (3%) и в виде продуктов гидролиза пара-

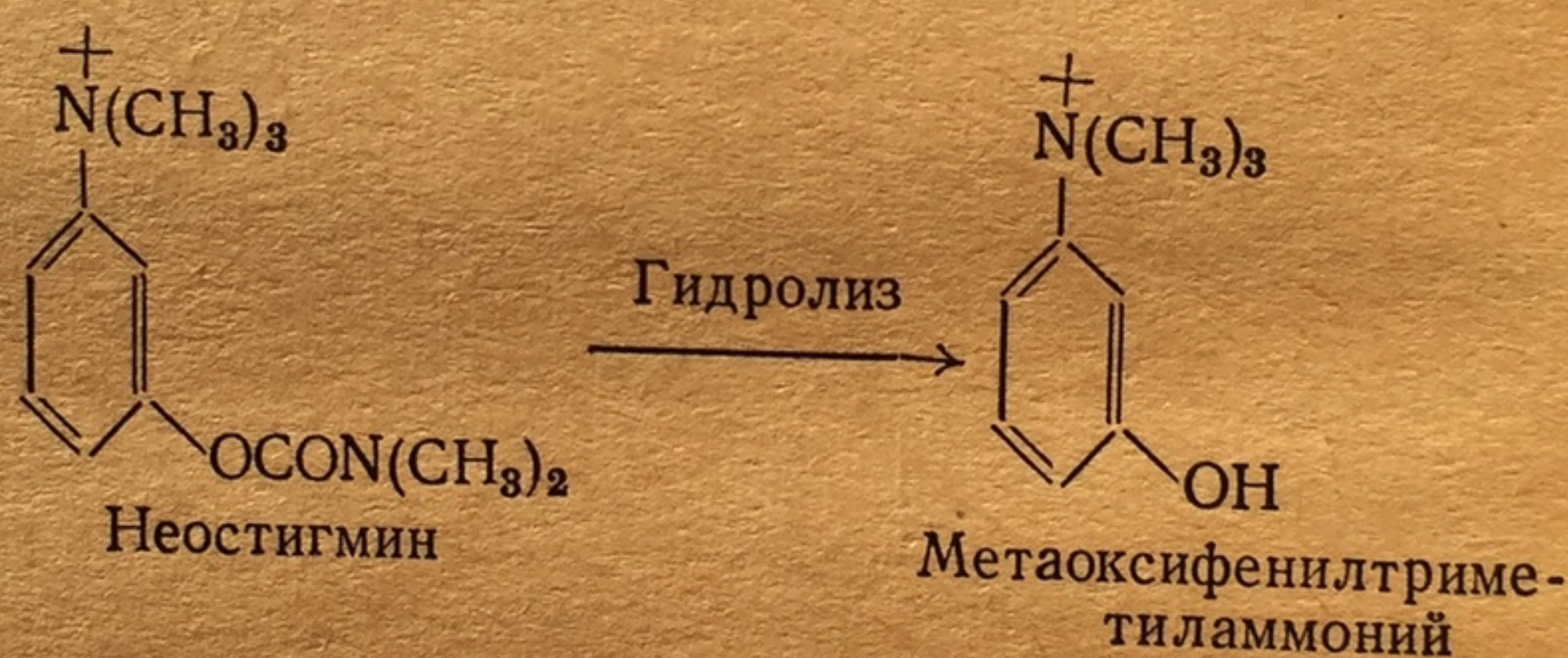
хлорфеноксиуксусной кислоты (15%), парахлорфеноксимолочной кислоты (4%) и парахлорфенола (8%). У человека это лекарство выделяется в основном в виде глюкуронидного конъюгата и в моче присутствуют только следы продуктов гидролиза⁽⁵¹⁾.



Неостигмин [(метаоксифенил)триметиламмонийдиметилкарбамат]. Неостигмин обладает антихолинэстеразным действием и применяется при симптоматическом лечении тяжелой миастении. При внутримышечном введении больным он в основном выводится с мочой неизмененным (70% дозы), но при пероральном введении лишь 5% выделяется в неизмененном виде, а большая часть лекарства выделяется в виде двух четвертичных азотистых оснований, одно из которых было идентифицировано как ион метаоксифенилтриметиламмония. Несмотря на эту разницу в метаболизме, активность неостигмина не зависит от пути введения, потому что метаболит метаоксифенилтриметиламмония обладает такой же фармакологической активностью, как и исходный медикамент.

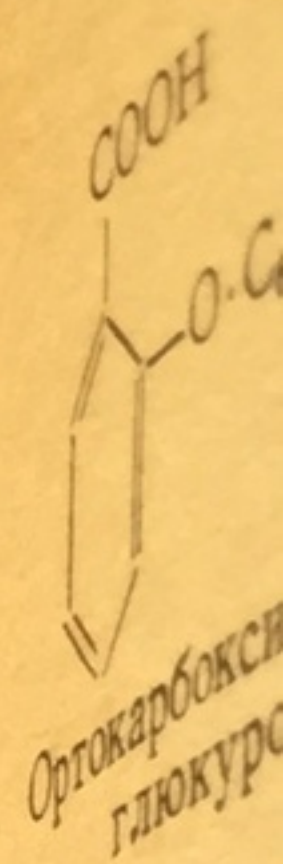
Неостигмин медленно гидролизуется в эти два четвертичных азотистых метаболита псевдохолинэстеразой плазмы крови человека⁽²⁴⁵⁾.

Однако основным местом метаболизма, по-видимому, является печень, как это было показано на крысах^(277d).

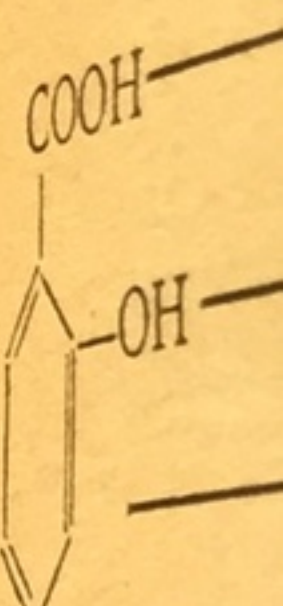


ФЕНОЛОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Салициловая кислота. Это вещество, широко используемое для лечения ревматических состояний, метаболизируется у людей и других млекопитающих посредством конъюгации с глицином с образованием салицилуровой кислоты (15% дозы у человека) и с глюкуроновой кислотой с образованием конъюгатов как по гидроксильной, так и по карбоксильной группам, а именно ортокарбоксифенилглюкуронида (20%) и ортооксибензоилглюкуронида (5%). Кроме того, она подвергается гидроксилированию с образованием гентизиновой кислоты (1—5%) и следов 2,3-диоксибензойной и 2,3,5-триоксибензойной кислот, а 60% выделяется без изменения:



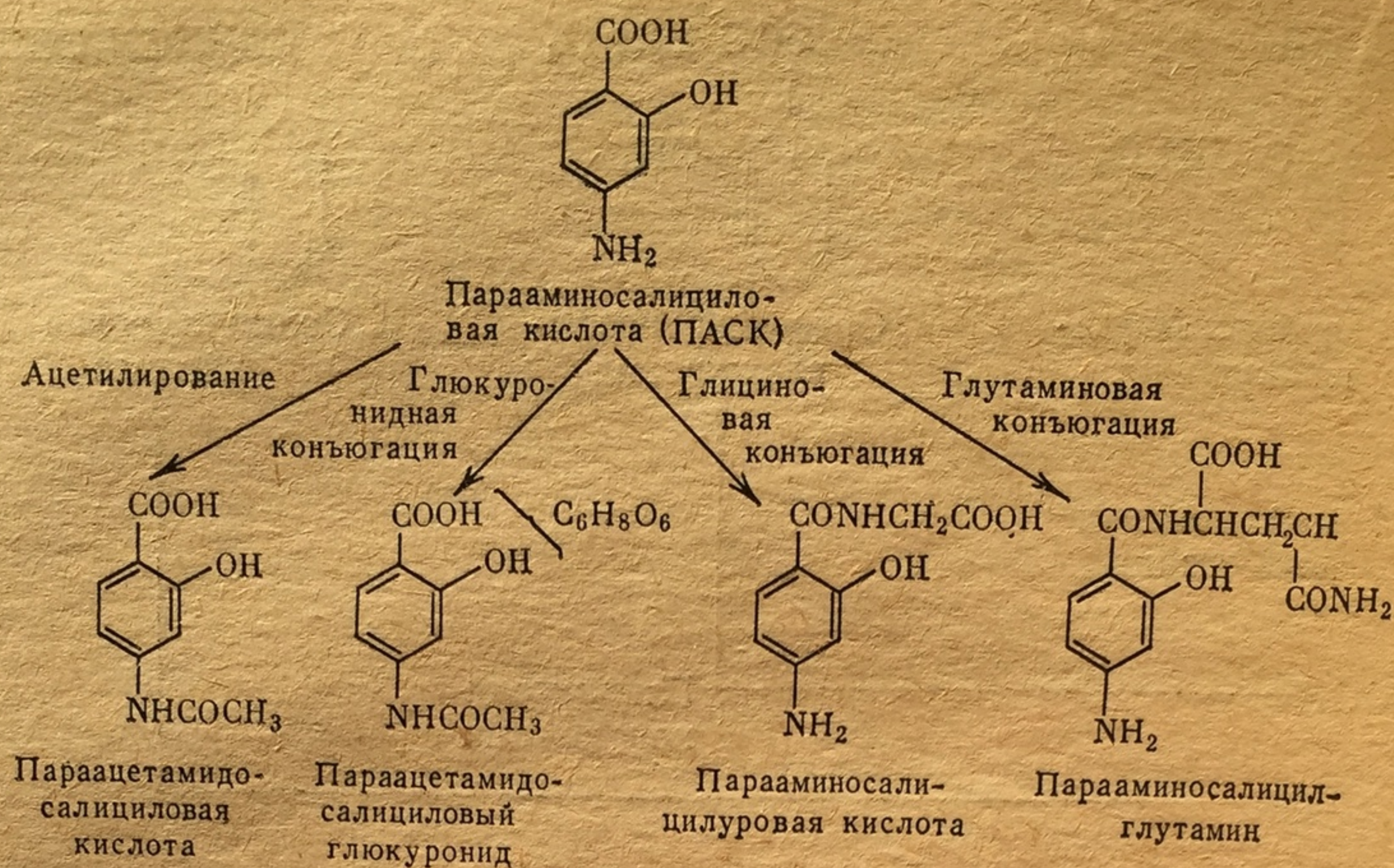
Глюкуроноконъюгат



Салициловая кислота

Неостигмин
Гентизиновая кислота

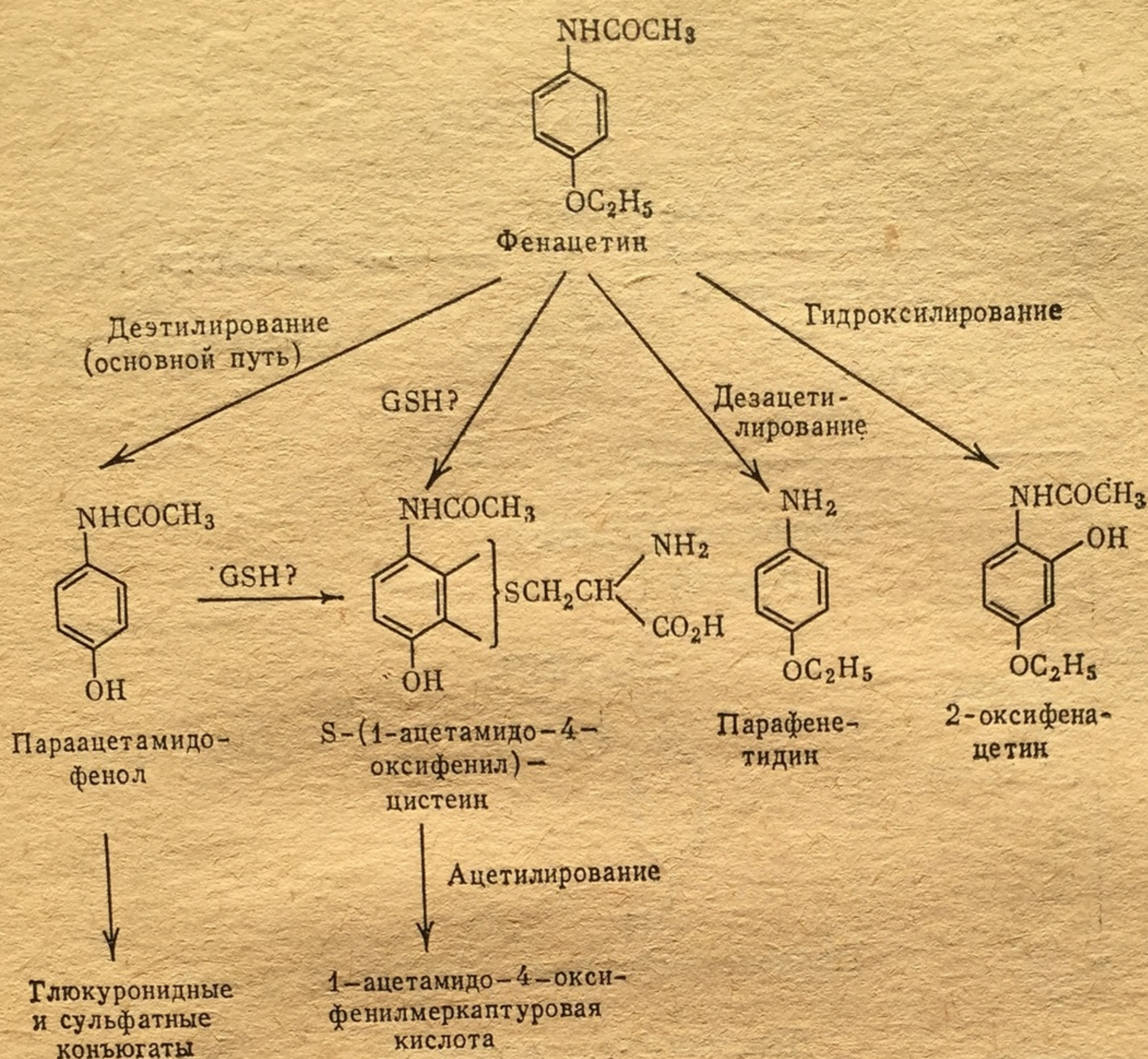
Аспирин
и жаропонижающей
Аспирин
других тканей
течение 2 ч
продукт
вой кислот
Парааминобензойная
томицином
роральном
ляется с м
кислоты и
го и глот



Парацетамол (параацетамидофенол). Это лекарство, метаболит фенаcetина, по-видимому, обуславливает жаропонижающую и обезболивающую активность фенаcetина и часто назначается как его быстродействующий заменитель. У человека он выделяется почти целиком в виде конъюгатов, в основном глюкуронидных.

Фенацетин (ацетофенетидин, параэтоксиацетанилид). Фенацетин метаболизируется главным образом посредством дезалкилирования в параацетамидофенол, который выделяется в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов, и в меньшей степени — дезалкилированием в парафенетидин и гидроксильрованием в 2-оксифенацетин (у человека 0,3% дозы, у кошек 1%, у собак 1,9%)^(207a). У человека, кроме того, образуются цистеиновый конъюгат, S-(1-ацетамидо-4-оксифенил)-цистеин (2% дозы) и соответствующая меркаптуровая кислота (следы)⁽¹⁸¹⁾.

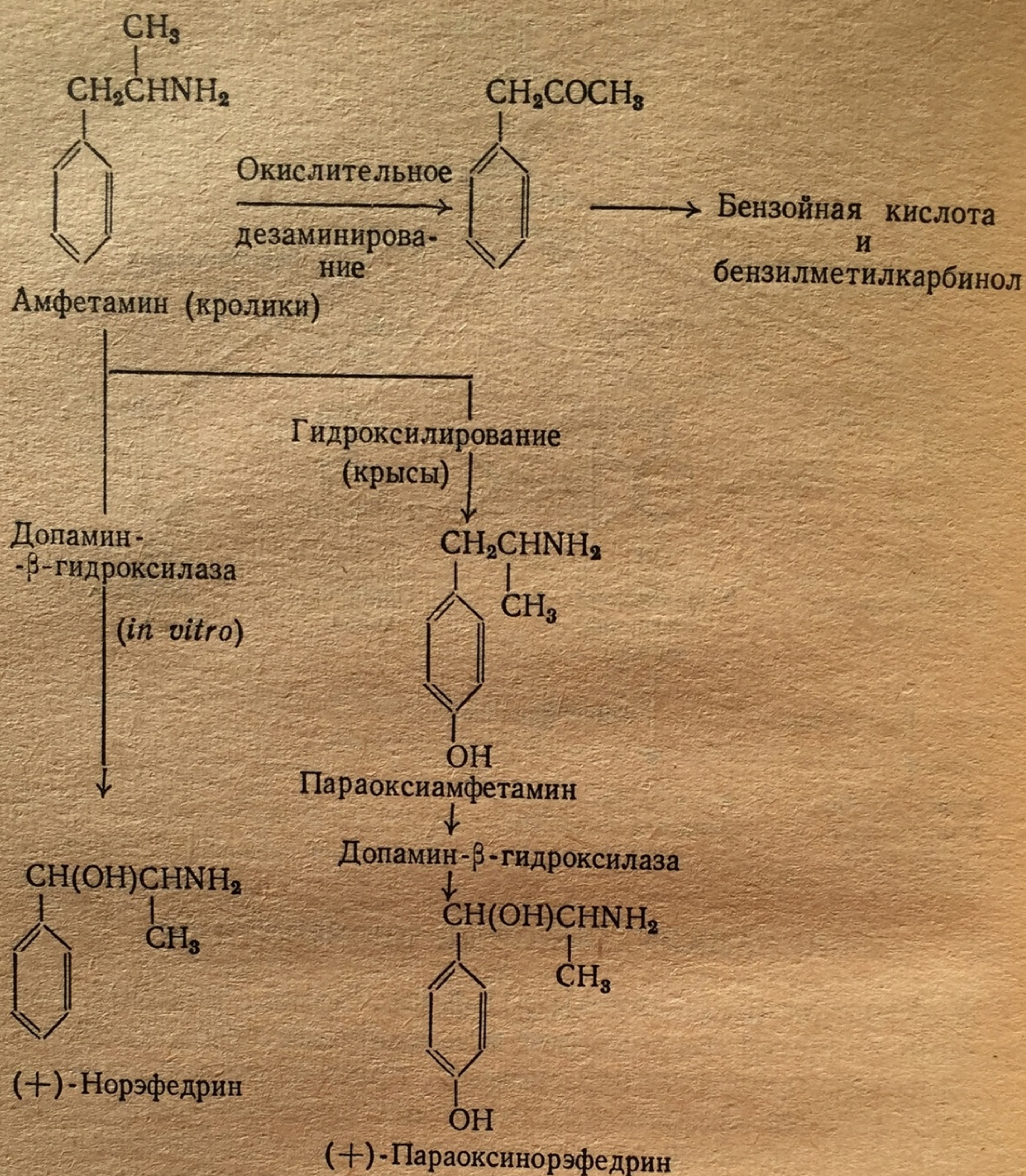
Сообщается, что фенацетин при хроническом введении вызывает заболевание почек и метгемоглобинемию, а второстепенный его метаболит — парафенетидин считают токсическим соединением, тоже вызывающим по меньшей мере метгемоглобинемию. Однако в то время как у детей параацетамидофенол, который не образует парафенетидин, вызывает менее выраженную метгемоглобинемию, чем фенацетин⁽³³¹⁾, оба препарата обладают в этом отношении одинаковой активностью у кошек. Совсем недавно было сделано предположение, что эти токсические эффекты вызывает парахлорацетанилид — примесь, сопровождающая фенацетин⁽¹⁰³⁾.



ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Амфетамин (бензедрин) [(±)1-фенил-2-аминопропан]. Амфетамин является ингибитором моноаминоксидазы и стимулятором центральной нервной системы, применяемым в качестве антидепрессанта. Основными путями его метаболизма являются гидроксилирование ароматического кольца с образованием параоксиамфетамина и дезаминирование с образованием бензилметилкетона с последующим окислением в бензойную кислоту. Существуют значительные видовые различия в метаболизме амфетамина. У человека большое количество лекарства выделяется неизменным (30% дозы); основными метаболитами являются бензойная кислота (20%), бензилметилкетон (3%) и параоксиамфетамин (3%). У крыс основным метаболитом является параоксиамфетамин (60%); у кроликов — бензилметилкетон (22%) и бензойная кислота (27%), а у собак — бензойная кислота (32%) и неизмененный амфетамин (38%)^(107a).

Допамин-β-гидроксилаза *in vitro* осуществляет стереоспецифическое гидроксилирование (+)-амфетамина по β-углеродному атому боковой цепи с образованием норэфедрина⁽¹⁴³⁾. Аналогичное стереоспецифическое гидроксилирование (+)-па-

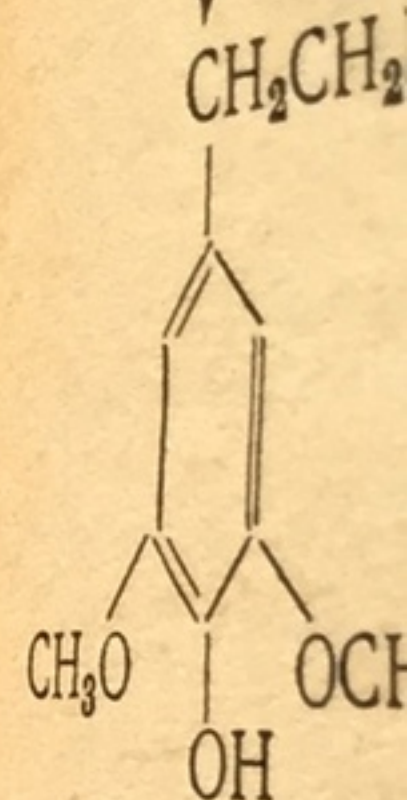


раоксиамфетамина в параоксинорэфедрин также происходит у людей (6% дозы)⁽³⁰⁴⁾ и у крыс^(142a).

Мескалин (3,4,5-триметоксифенилэтиламин). Мескалин, активное начало мексиканского кактуса *Lophophora williamsii*, является галлюциногенным препаратом. При введении человеку и другим млекопитающим мескалин выделяется частично неизмененным и частично в виде продукта дезаминирования, 3,4,5-триметоксифенилуксусной кислоты; к второстепенным метаболитам относятся 3,4,5-триметоксифенилэтанол и продукты О-деметилирования, 3,4-диметокси-5-окси- и 3,5-диметокси-4-окси-фенилэтиламин⁽⁵⁹⁾. У крыс и кроликов мескалин легко дезаминируется, и вследствие этого они относительно невосприимчивы к этому препарату. У людей, собак и мышей

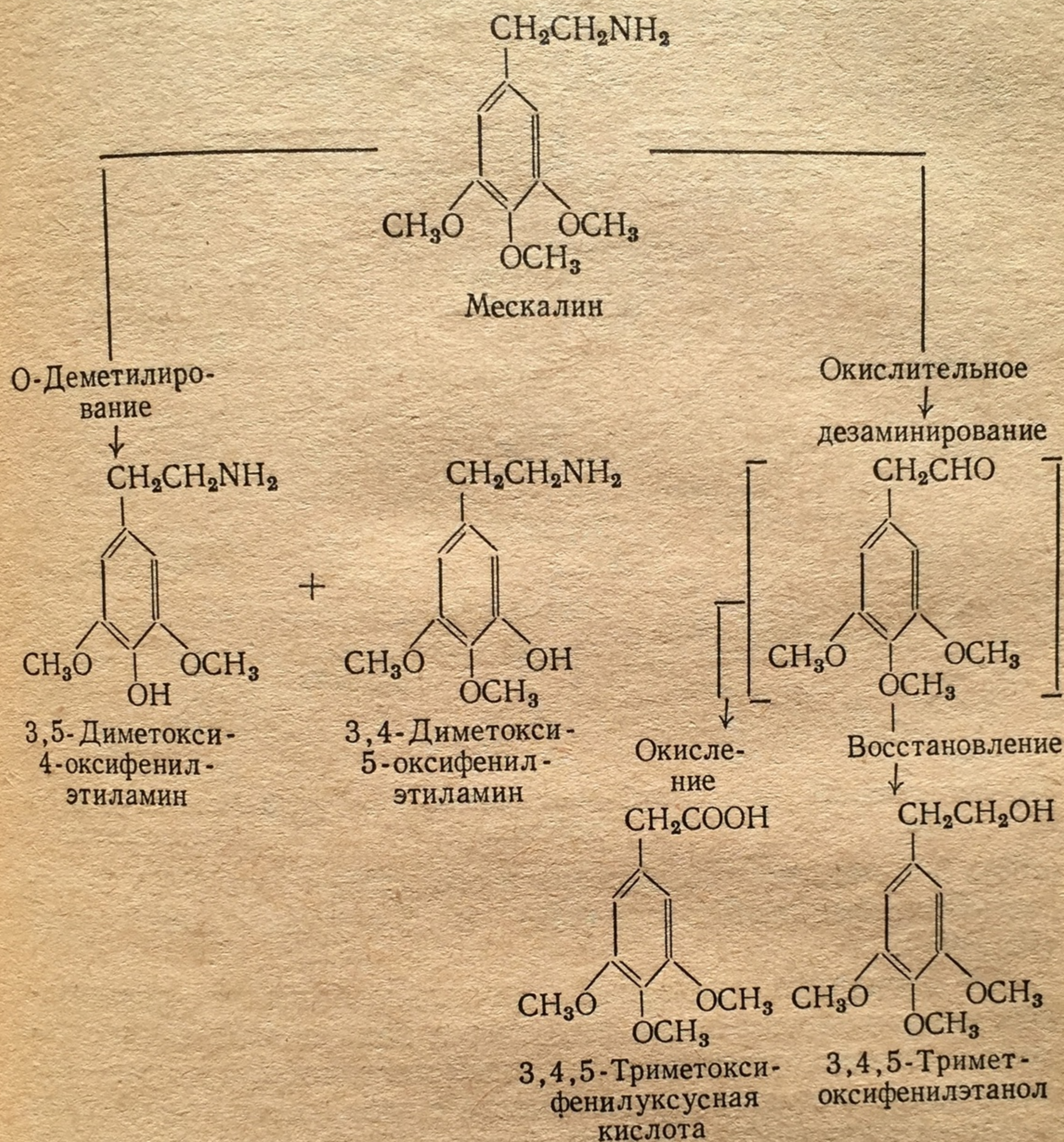
препарат в
 чувствительн

О-Деметилиро-
 вание



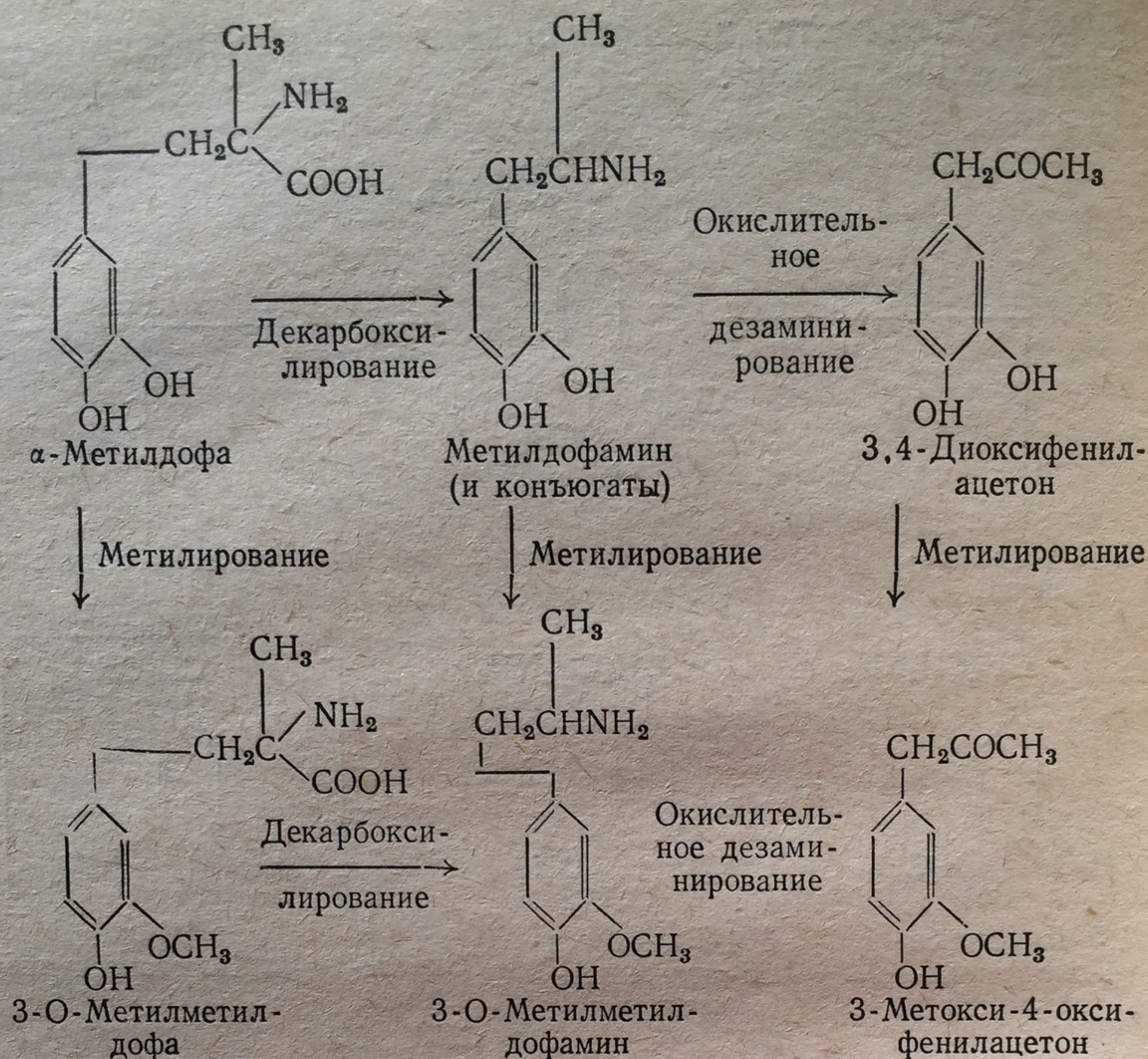
α-Метилдо-
 аланин]. α-Ме-
 аминокислотой
 эффективный
 аминокислоты
 эффект посред-
 накопления в
 При внутр
 деляется с мо
 3-О-метилмет

препарат выделяется в основном неизмененным, и они более чувствительны к нему.



α-Метилдофа (алдомет) [L(—)α-метил-3,4-диоксифенил-аланин]. α-Метилдофа является синтетической катехоловой аминокислотой, используемой для лечения гипертонии. Этот эффективный ингибитор декарбоксилазы L-ароматической аминокислоты, по-видимому, оказывает антигипертензивный эффект посредством вытеснения норадреналина из мест его накопления в тканях.

При внутрибрюшинном введении крысам C^{14} -метилдофа выделяется с мочой в виде неизмененного метилдофа (50 % дозы), 3-О-метилметилдофа (14 %), метилдофамина и его конъюгатов



(2%), 3-О-метилметилдофамина и его конъюгатов (6%), 3-метокси-4-оксифенилацетона (6%) и 3,4-диоксифенилацетона (10%)⁽²⁶⁹⁾.

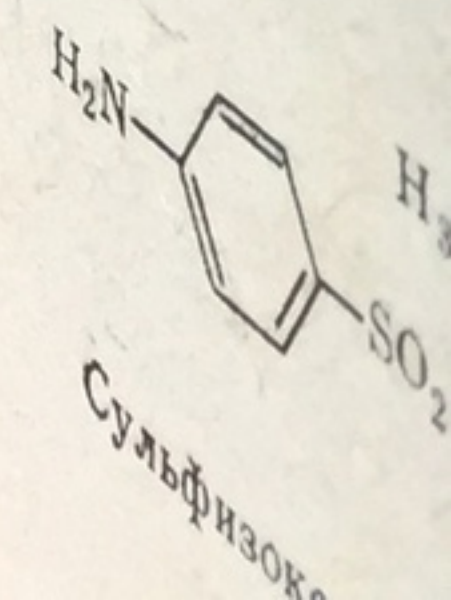
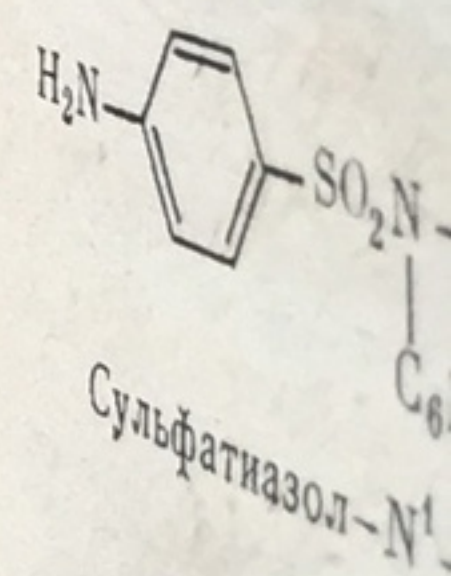
¹⁴C-метилдофа, введенный перорально больным с повышенным кровяным давлением, выделяется как с мочой, так и с калом; в кале находится неизмененный метилдофа, а в моче—метилдофа и его эфирсульфаты вместе с небольшим количеством 3-О-метилметилдофа и метилдофамина⁽⁵³⁾. В мозге кроликов и крыс метилдофа подвергается декарбоксилированию и β-гидроксилированию с образованием α-метилнорадреналина⁽⁵⁷⁾.

СУЛЬФАМИДЫ

Сульфамиды, которые в 30-х годах начали применять для лечения бактериальных заболеваний, были затем в основном вытеснены антибиотиками. Недавно благодаря внедрению долгодействующих сульфамидов и из-за возникновения побочных эффектов и устойчивых к антибиотикам видов микроорганизмов вновь проявился интерес к сульфамидной химиотерапии.

Кроме этих
два других клас
изводные суль
ким эффектом
кого действия
Бактериоста
H₂N-C₆H₄-SO₂-N
и могут метабо
щим образом:
а) конъюга
б) конъюга
в) гидроксил
кольце.

N⁴-ацетилро
путем и свойства
препаратам у в
У последних, од
аминогруппы су
N⁴-сульфаты (сул
литами, хотя осн
ется N-глюкуро
Сульфатазозол
сульфамидов кор
мочой в виде не



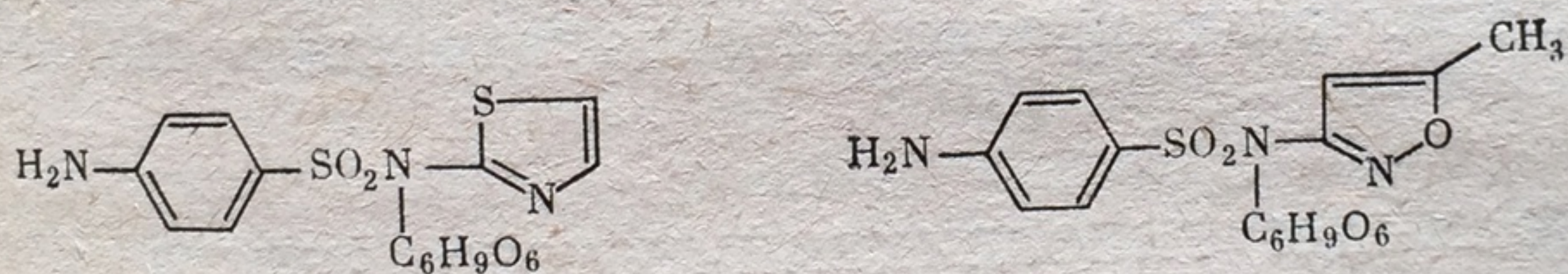
Кроме этих бактериостатических сульфамидов, имеется два других класса сульфамидных препаратов, а именно производные сульфанилмочевины, обладающие гипогликемическим эффектом, и гетероциклические сульфамиды диуретического действия.

Бактериостатические сульфамиды имеют общую формулу $H_2N^4C_6H_4SO_2N^1HR$ (R — обычно гетероциклическое кольцо) и могут метаболизироваться по трем местам молекулы следующим образом:

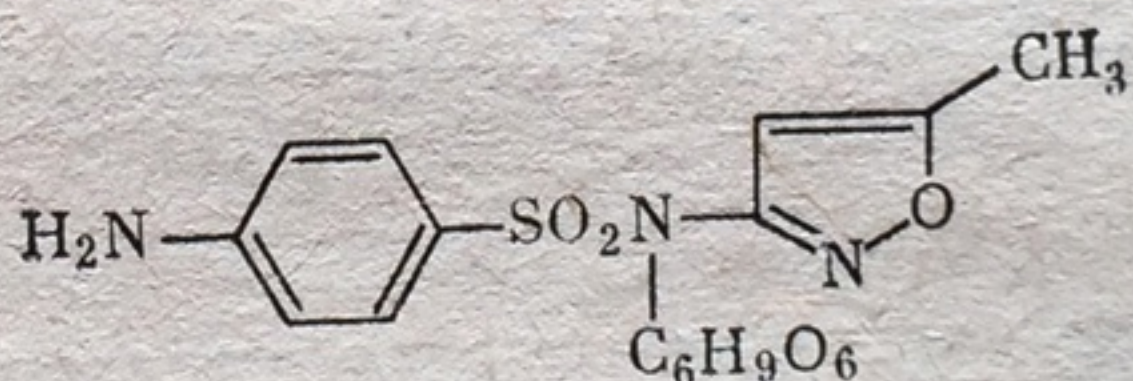
- а) конъюгация по N^4 -аминогруппе;
- б) конъюгация по N^1 -аминогруппе;
- в) гидроксילирование и конъюгация в гетероциклическом кольце.

N^4 -ацетилирование является основным метаболическим путем и свойственно всем бактериостатическим сульфамидным препаратам у всех видов, за исключением собак и лисиц. У последних, однако, может происходить ацетилирование N^1 -аминогруппы сульфаниламида. N^1 - и N^4 -глюкурониды и N^4 -сульфаты (сульфаматы) являются второстепенными метаболитами, хотя основным метаболитом сульфодиметоксина является N-глюкуронид.

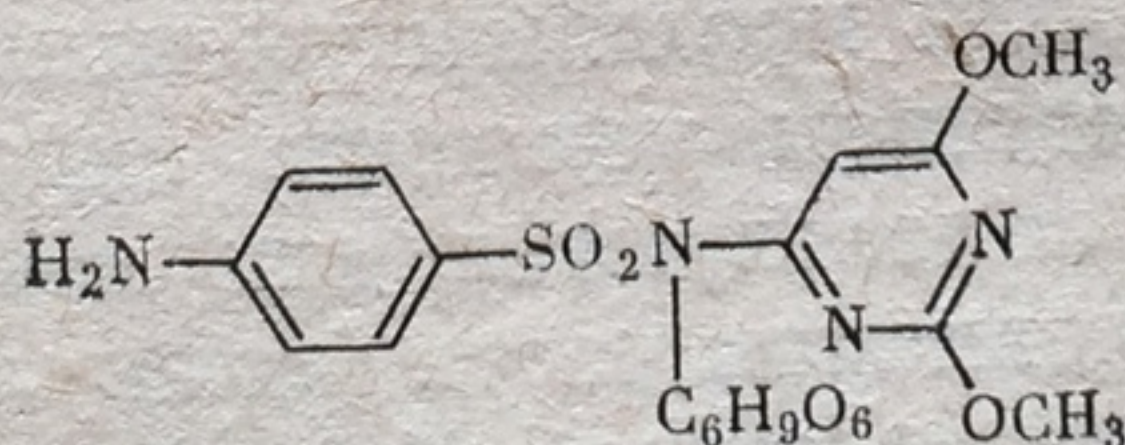
Сульфатиазол (2-сульфаниламидотиазол). Это один из сульфамидов короткого действия. У человека он выделяется с мочой в виде неизмененного сульфатиазола (63% дозы), N^4 -



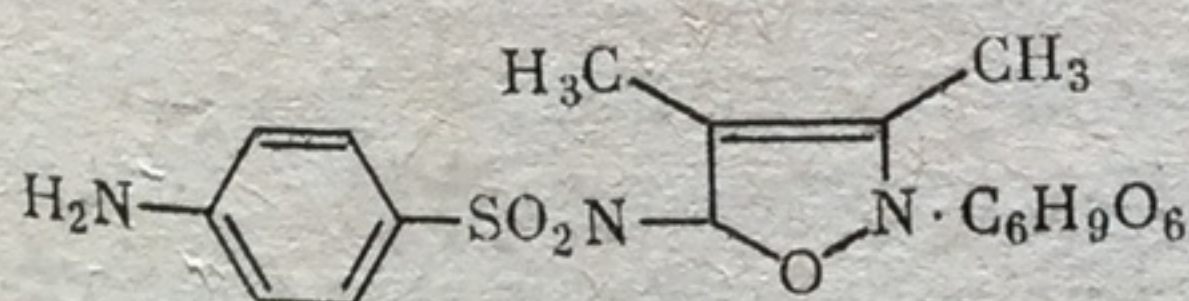
Сульфатиазол- N^1 -глюкуронид



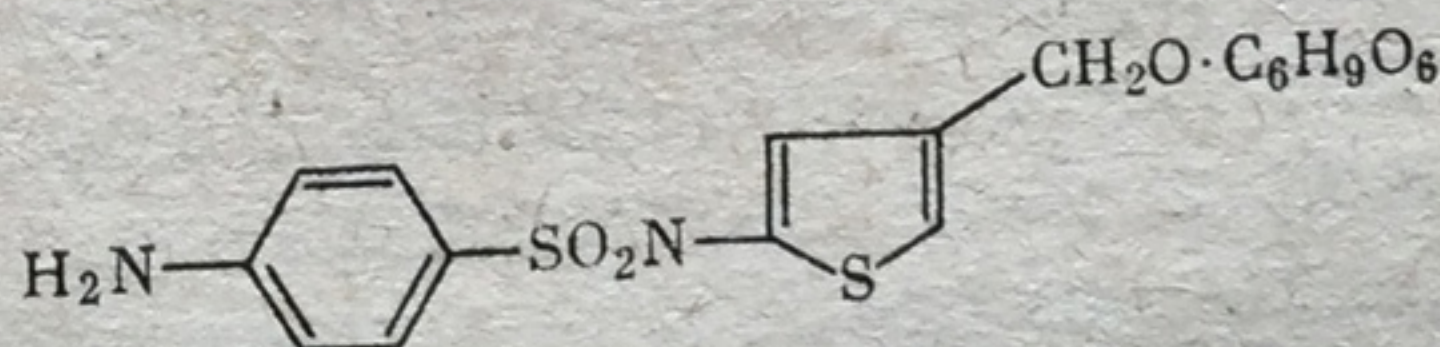
Сульфизомезол- N^1 -глюкуронид



Сульфадиметоксин- N^1 -глюкуронид



Сульфизоксазол- $N^{2'}$ -глюкуронид



Окисульфазомизолглюкуронид

ацетилсульфатиазола (29%), сульфатиазол- N^4 -глюкуронида (0,8%), сульфатиазол- N^4 -сульфата (0,5%) и сульфатиазол- N^1 -глюкуронида (3,8%).

N^1 -глюкуронид также образуется при метаболизме у людей сульфизомезола⁽³²⁸⁾ и сульфадиметоксина⁽⁴⁴⁾.

Сульфизоксазол (гантризин) (3,4-диметил-5-сульфаниламидоизоксазол). Сульфизоксазол — сульфамид средней продолжительности действия. У человека он выделяется с мочой в виде неизмененного сульфизоксазола (56%), N^4 -ацетилпроизводного (18%), N^4 -глюкуронида (3,4%), N^4 -сульфата (1,0%) и вторичного глюкуронида, который, по-видимому, является N^2 -глюкуронидом сульфизоксазола.

Сульфадиметоксин (мадрибон) (2,4-диметокси-6-сульфаниламидопиримидин). Сульфадиметоксин является сульфамидом продолжительного действия, в метаболизме которого наблюдаются заметные видовые различия (стр. 163). Основным метаболитом у человека и обезьян является N^1 -глюкуронид⁽³⁴⁸⁾, у морских свинок и кроликов — N^4 -ацетилпроизводное, а у собак — неизмененный мадрибон. N^4 -глюкуронид в небольших количествах образуется у всех этих четырех видов⁽⁴⁴⁾.

Сульфазомизол (3-метил-5-сульфаниламидоизотиазол). Этот сульфамид у человека выделяется в виде неизмененного препарата (37% дозы), N^4 -ацетилпроизводного (22%) и глюкуронида оксисульфазомизола (3%) — метаболита, у которого метиловая группа гетероциклического кольца гидроксильирована⁽⁴⁶⁾.

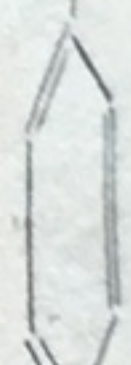
СУЛЬФАМИДЫ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Эти сульфамидные производные сульфонилмочевины (например, карбутамид и толбутамид) при пероральном введении человеку, крысам или кроликам уменьшают содержание сахара в крови посредством усиления гипогликемического действия инсулина и используются для лечения сахарного диабета. Сульфонилмочевинная часть молекулы относительно устойчива *in vivo*, и препараты метаболизируются в основном биопревращением паразаместителей ароматического кольца.

Толбутамид [N-(паратолилсульфонил)- N' -бутилмочевина]. Это лекарство метаболизируется у человека, крыс и кроликов окислением параметиловой группы и выделяется у людей с мочой в виде соответствующих параоксиметил-(30% дозы) и паракарбокси-(60%)-производных^(318a). В противоположность этому у собак толбутамид метаболизируется в паратолилсульфонилмочевину и паратолилсульфамид⁽²⁹⁵⁾.

Человек,
крысы,
кролики

CH₃



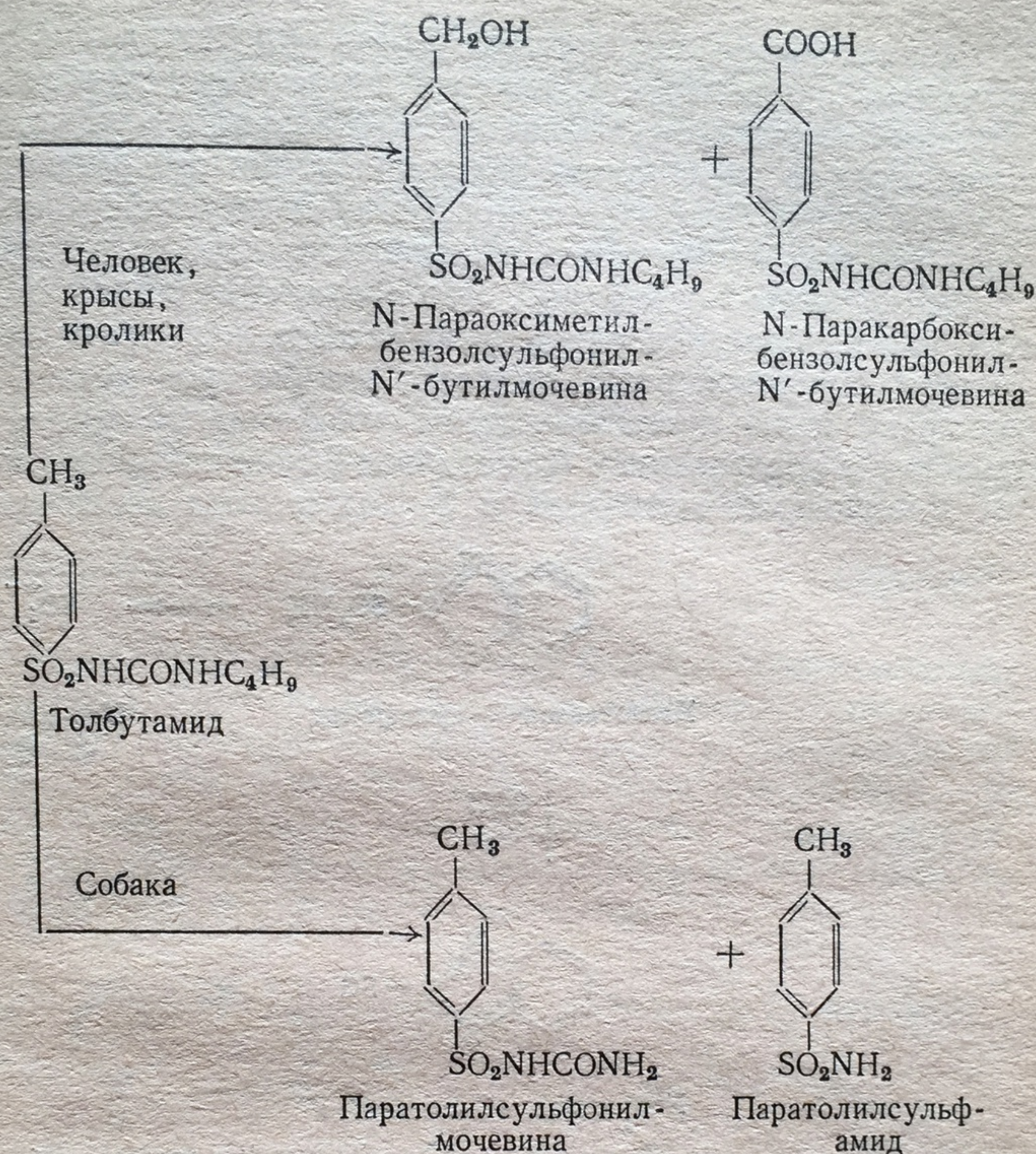
SO₂NHCONH

Толбутамид

Собака

СУЛЬФА

Соединения
являются инт
этого, обладаю
мочи и повыше
концентрации
ферментативн
нию ионов H⁺
дах, и сокра
НСO₃⁻. Эта ин
щения аромат
пример, ацет
аминогруппы

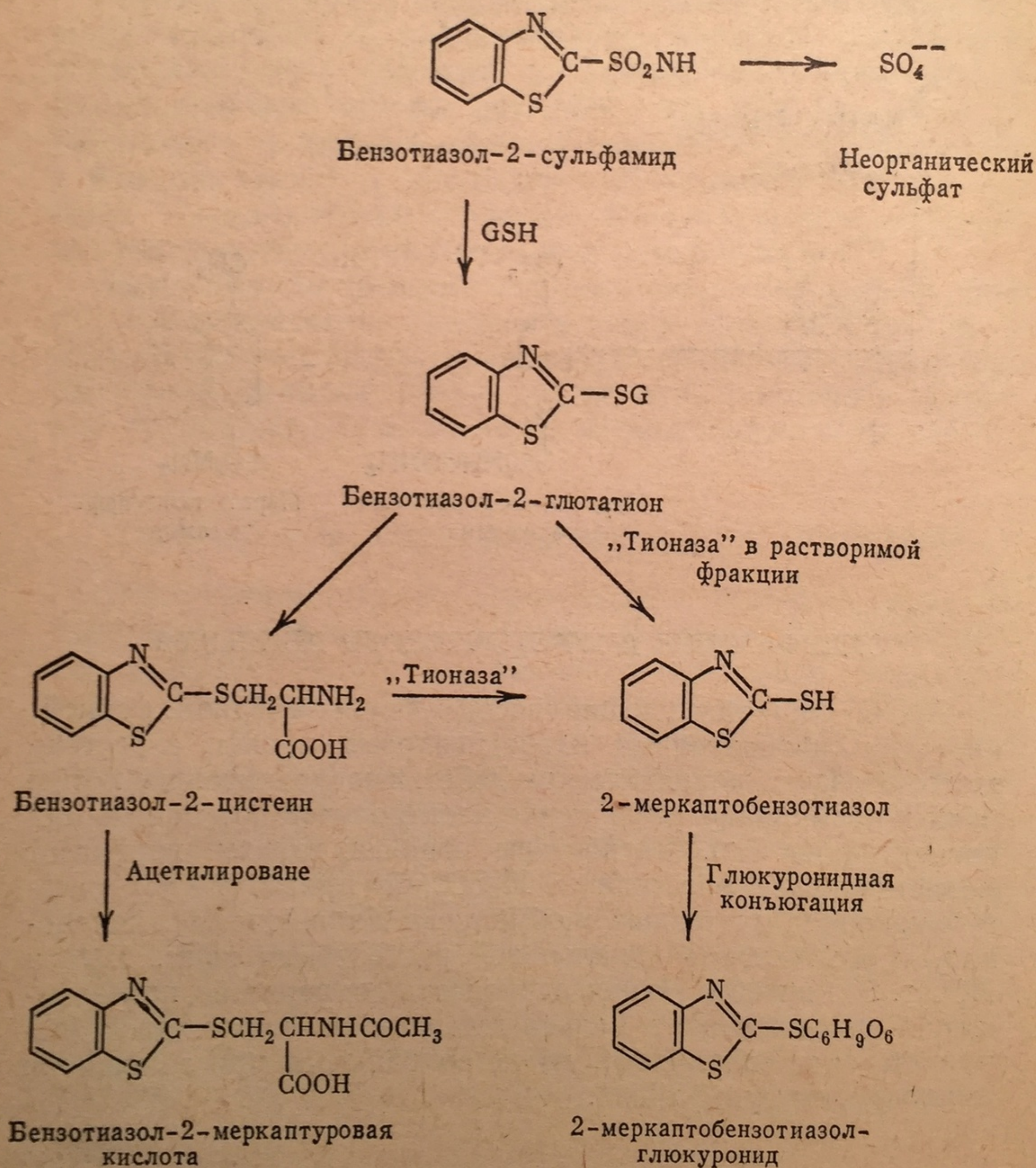


СУЛЬФАМИДЫ ДИУРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Соединения, обладающие свободной сульфамидной группой, являются ингибиторами карбоангидразы и, как следствие этого, обладают диуретическим действием (увеличенный объем мочи и повышенное содержание электролитов при понижении концентрации Cl^-). Ингибиторы карбоангидразы нарушают ферментативное образование H_2CO_3 , что приводит к уменьшению ионов H^+ , способных к обмену на Na^+ в почечных канальцах, и сокращению канальцевой реабсорбции воды, Na^+ и HCO_3^- . Эта ингибирующая активность сохраняется при замещении ароматического кольца гетероциклическим ядром (например, ацетазоламидом), но не сохраняется при замещении аминогруппы сульфида.

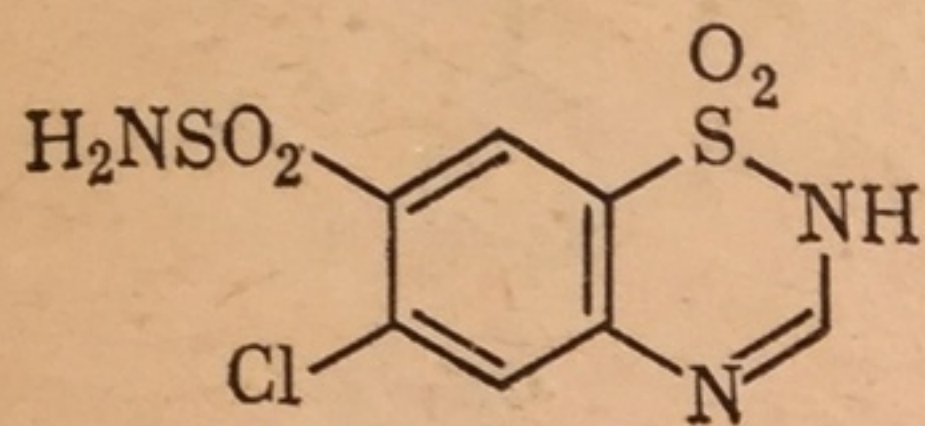
Можно считать, что бензтиадиазины обладают двумя сульфамидными группами и проявляют диуретическую и хлоруретическую активность (увеличенный объем мочи и повышенная концентрация электролита без уменьшения содержания Cl^-). Эта активность бензтиадиазинов, по-видимому, не связана с их ингибиторной активностью в отношении карбоангидразы.

Бензотиазол-2-сульфамид. Это соединение является сильным ингибитором карбоангидразы *in vitro*, но почти не активно *in vivo*. Причиной этого является его быстрое метаболическое превращение путем замещения сульфамидной группы глутатионом с образованием бензотиазол-2-меркаптуровой кислоты, 2-меркаптобензотиазола и S-глюкуронида последнего⁽⁶⁶⁾.

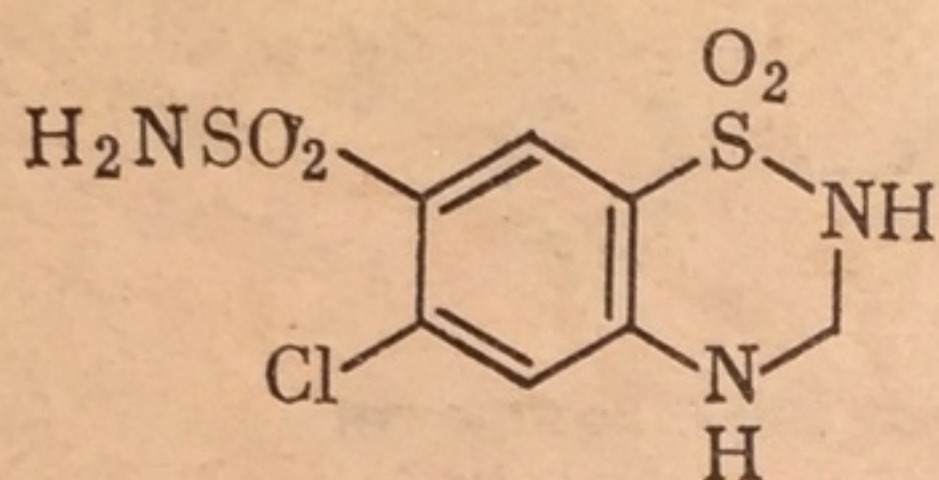


Бензтиадиазины. Бензтиадиазиновые диуретики хлортиазид и гидрохлортиазид метаболически устойчивы, и после перорального введения собакам, крысам и людям они выделяются с мочой неизмененными.

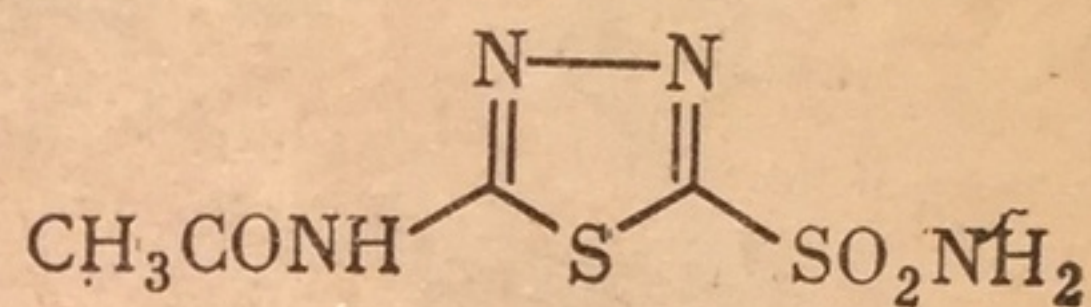
Ацетазоламид, гетероциклический сульфамидный ингибитор карбоангидразы, также выделяется главным образом с мочой неизмененным.



Хлортиазид

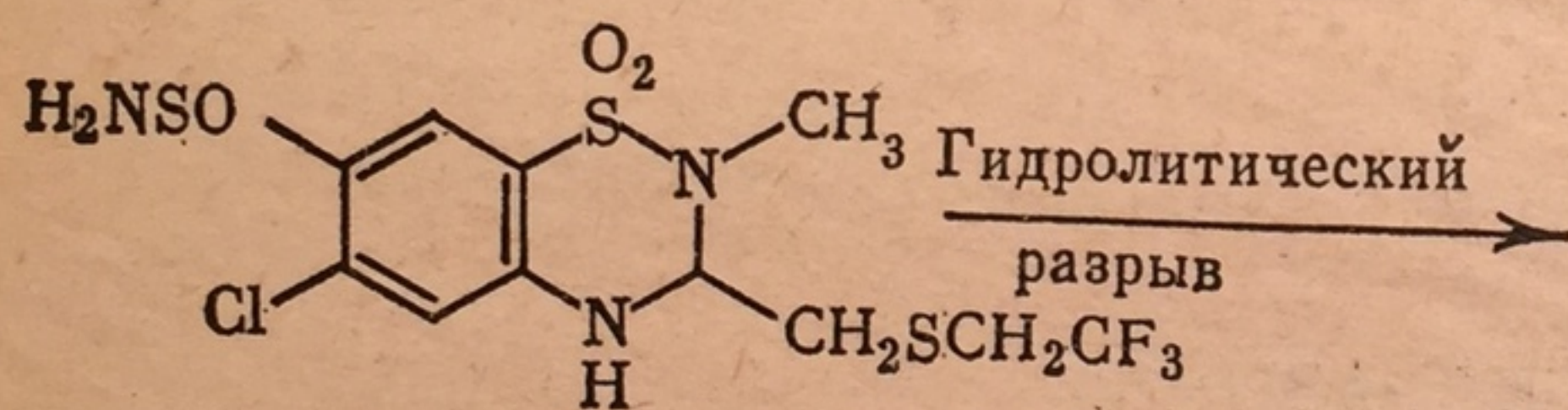


Гидрохлортиазид

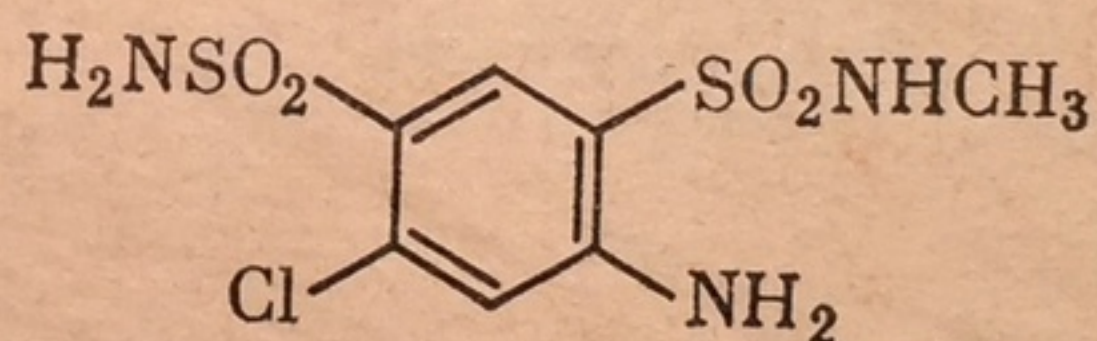


Ацетазоламид

Политиазид [2-метил-3,4-дигидро-3-(2,2,2-трифторэтилтиометил)-6-хлор-7-сульфамил-1,2,4-бензотиадин-1,1-диоксид]—это сильный диуретик, который при введении собакам быстро выделяется с мочой (80—85% дозы) и калом (15—20%) в виде неизмененного лекарства и двух метаболитов, которые образуются путем разрыва тиадиазинового кольца. Деметилирование 2-метиловой группы *in vivo* не происходит⁽²⁶⁵⁾.

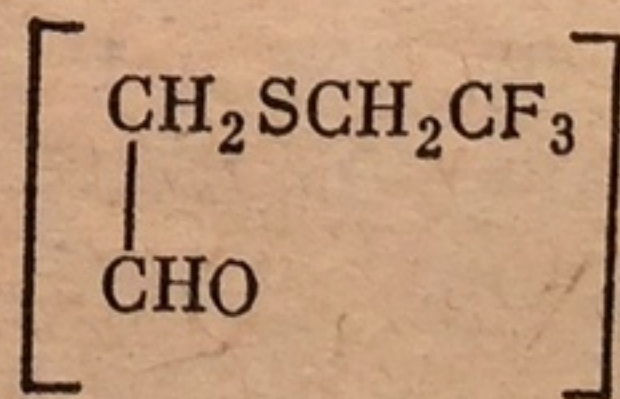


Политиазид

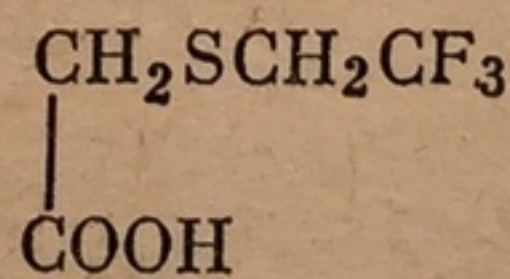


3-(метилсульфамил)-4-амино-6-хлор-бензолсульфамид

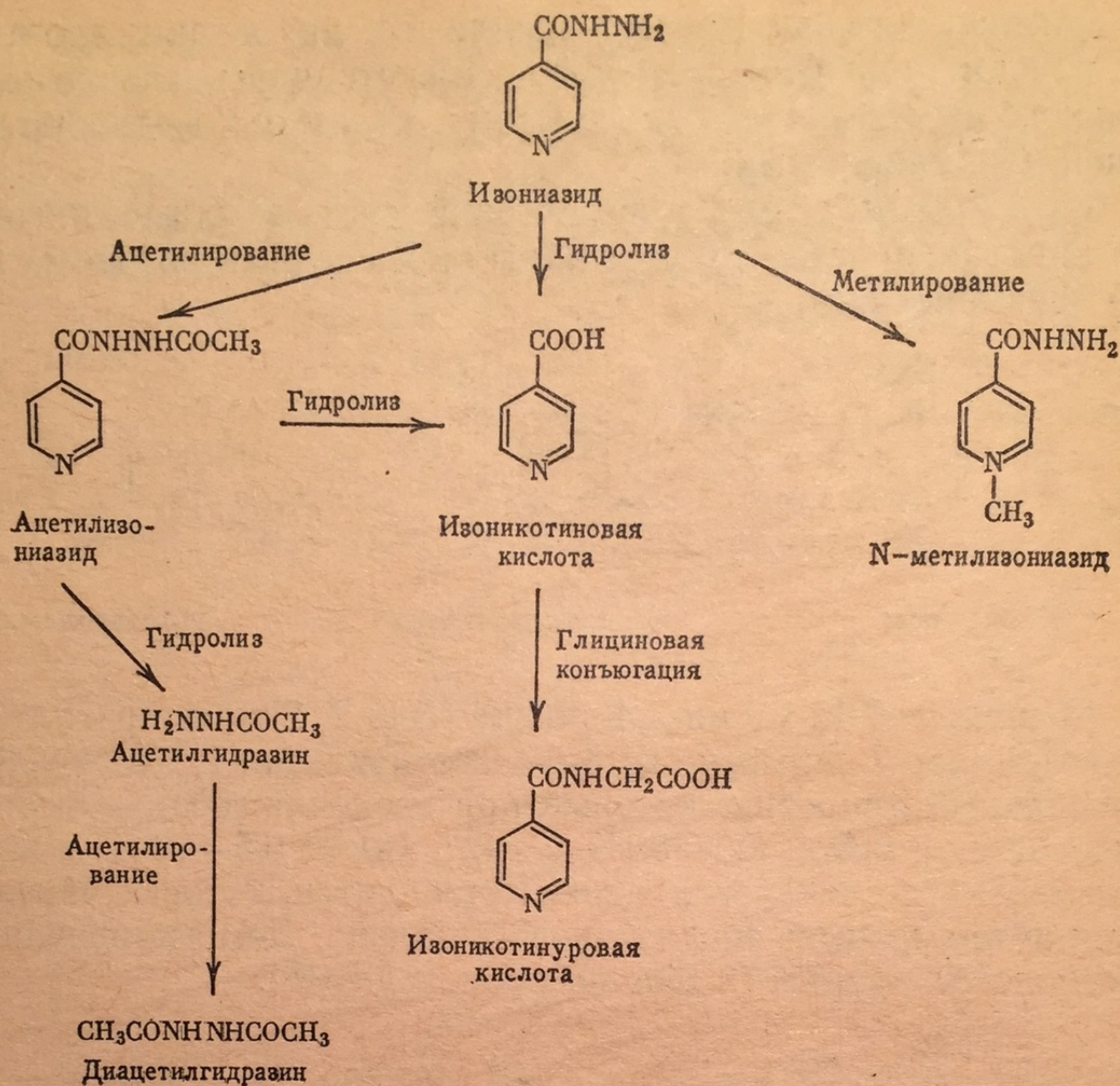
+



Окисление



S-трифторэтилтиогликолевая кислота

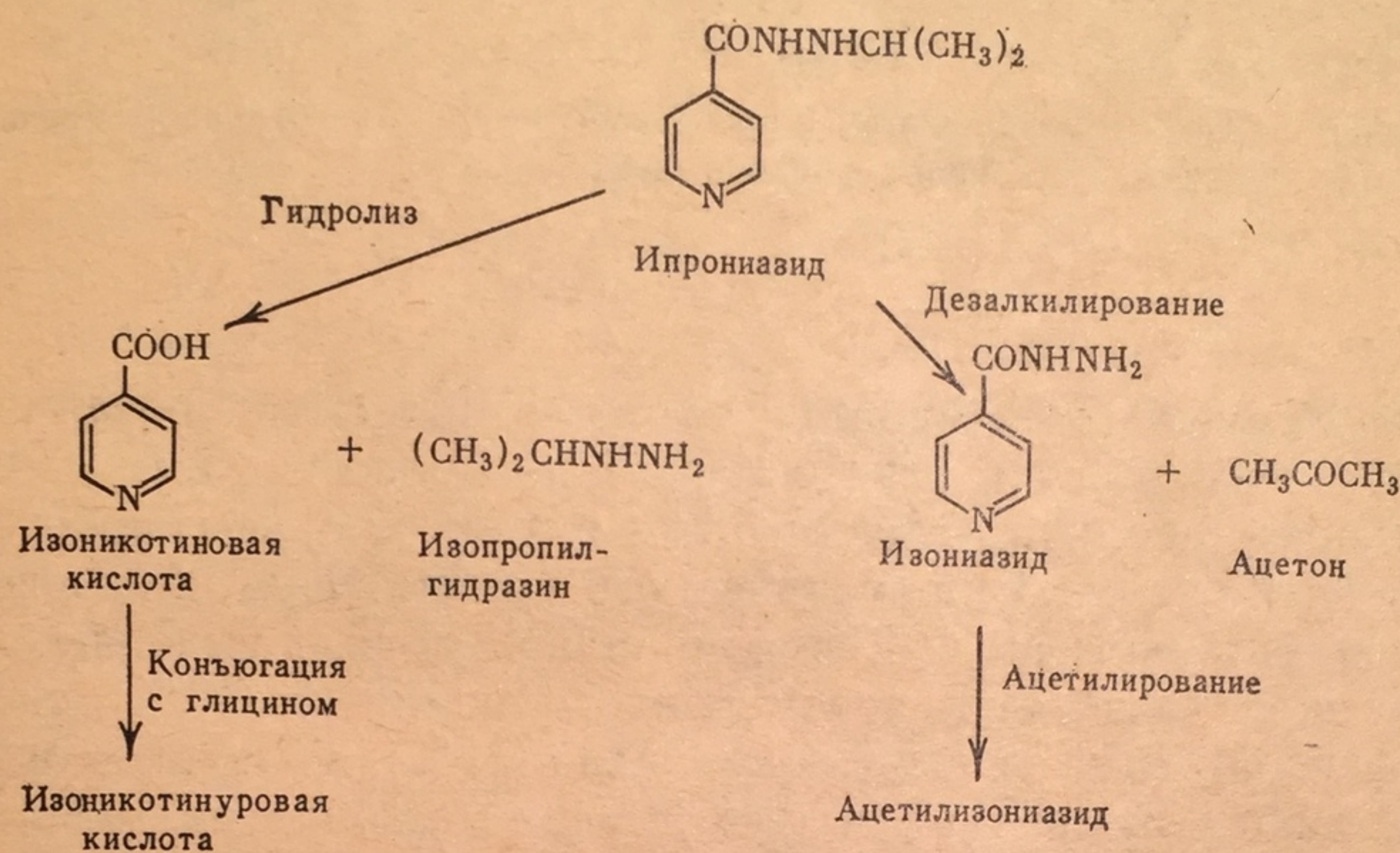


ГИДРАЗИДЫ

Изониазид (изоникотиновый гидразид). Изониазид применяется для лечения туберкулеза; у людей он главным образом ацетируется, образуя 1-ацетил-2-никотинилгидразин, который выделяется с мочой вместе с небольшими количествами изоникотиновой кислоты и ее глицинового конъюгата—изоникотинуровой кислоты. У собак изониазид метаболизируется в основном в изоникотиновую кислоту и в небольших количествах в N-метилизониазид. Кроме того, в виде метаболитов встречаются изоникотинилгидразоны пировиноградной и α -кетоглутаровой кислоты, которые образуются посредством взаимодействия лекарства с кетокислотами промежуточного метаболизма.

Ипрониазид (N'-изопропилизоникотиновый гидразид). Ипрониазид первоначально был предложен как противотуберкулезный препарат, но затем обнаружались клинические побочные эффекты, обусловленные угнетением моноаминоксидазы.

Теперь он применяется как стимулятор центральной нервной системы при лечении депрессивного психоза.



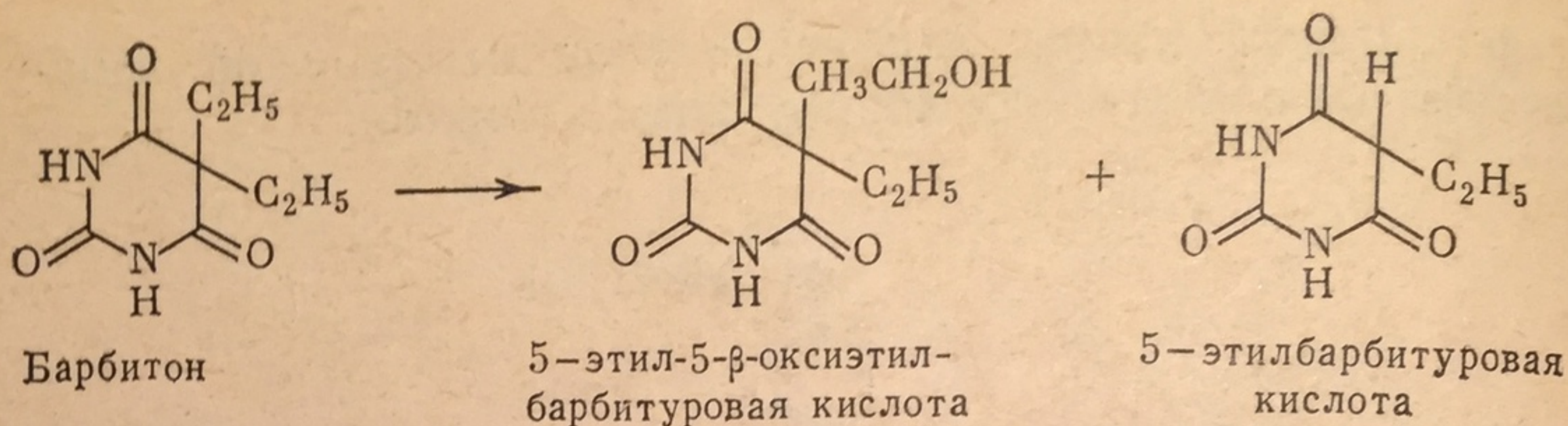
Ипрониазид метаболизируется в основном посредством гидролиза в изоникотиновую кислоту и изопропилгидразин и в меньшей степени дезалкилированием в изониазид и ацетон. Кроме того, в моче животных, которым вводился этот препарат, были обнаружены два изопропилгидразона естественных кетокислот.

БАРБИТУРАТЫ

Степень и длительность обезболивающего или седативного действия этих лекарств очень различны и зависят от их распределения в тканях и скорости метаболизма. Барбитураты метаболизируются четырьмя различными реакциями:

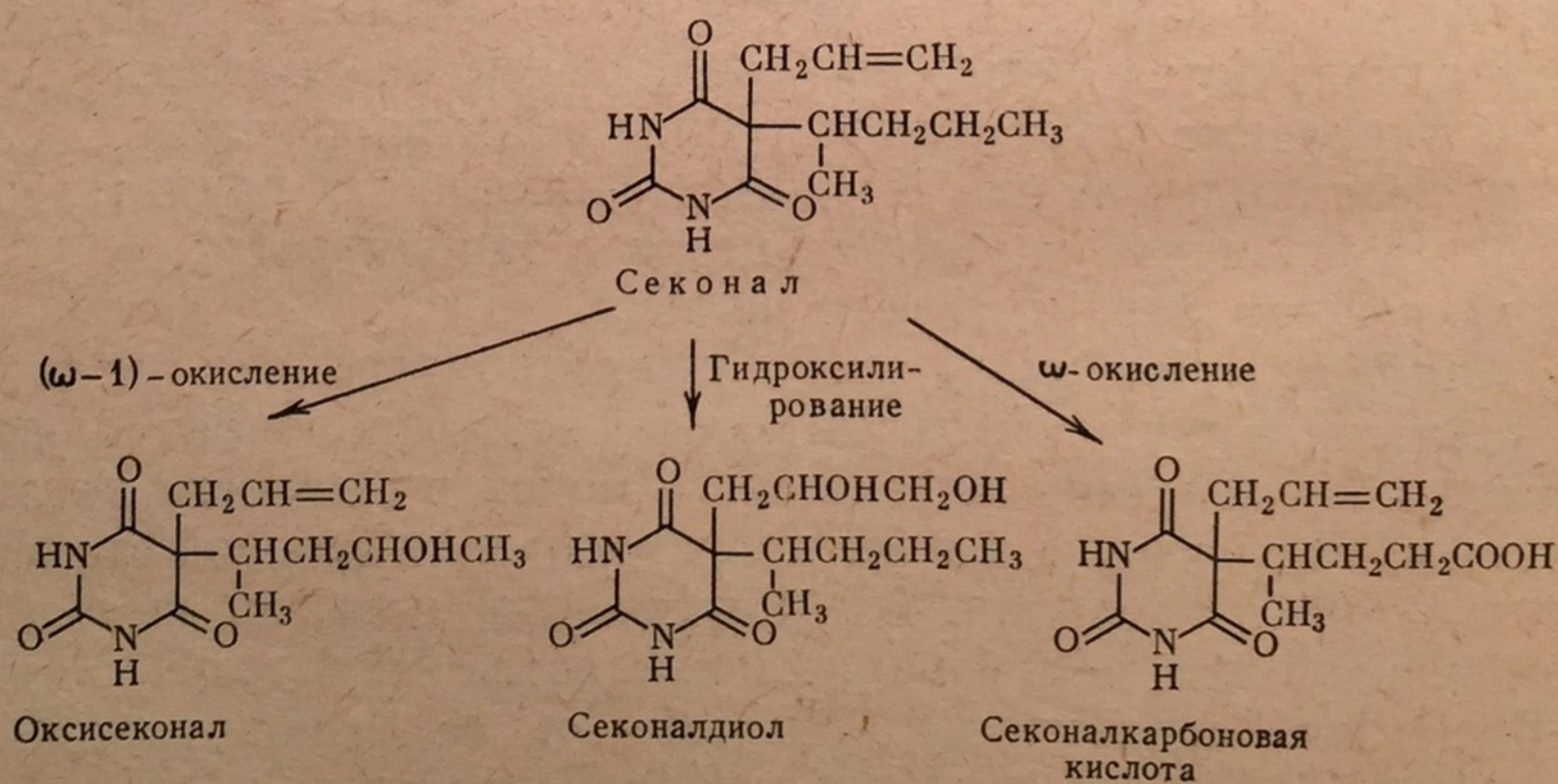
- а) окисление замещенной группы в 5-м положении;
- б) дезалкилирование N^1 - или N^3 -алкильных групп;
- в) превращение тиobarбитуратов в барбитураты;
- г) разрыв барбитурового кольца.

Барбитал (веронал) (5,5-диэтилбарбитуровая кислота). У человека и других млекопитающих этот барбитурат продолжительного действия выделяется с мочой в основном неизменным. Метаболизм все же происходит в небольшой степени, так как (2- C^{14})-веронал, инъецированный крысам, выделяется с мочой в виде неизменного лекарства (95% дозы), 5-этил-5- β -оксиэтилбарбитуровой кислоты и ее глюкуронидного конъюгата (3%) и 5-этилбарбитуровой кислоты (2,5%).



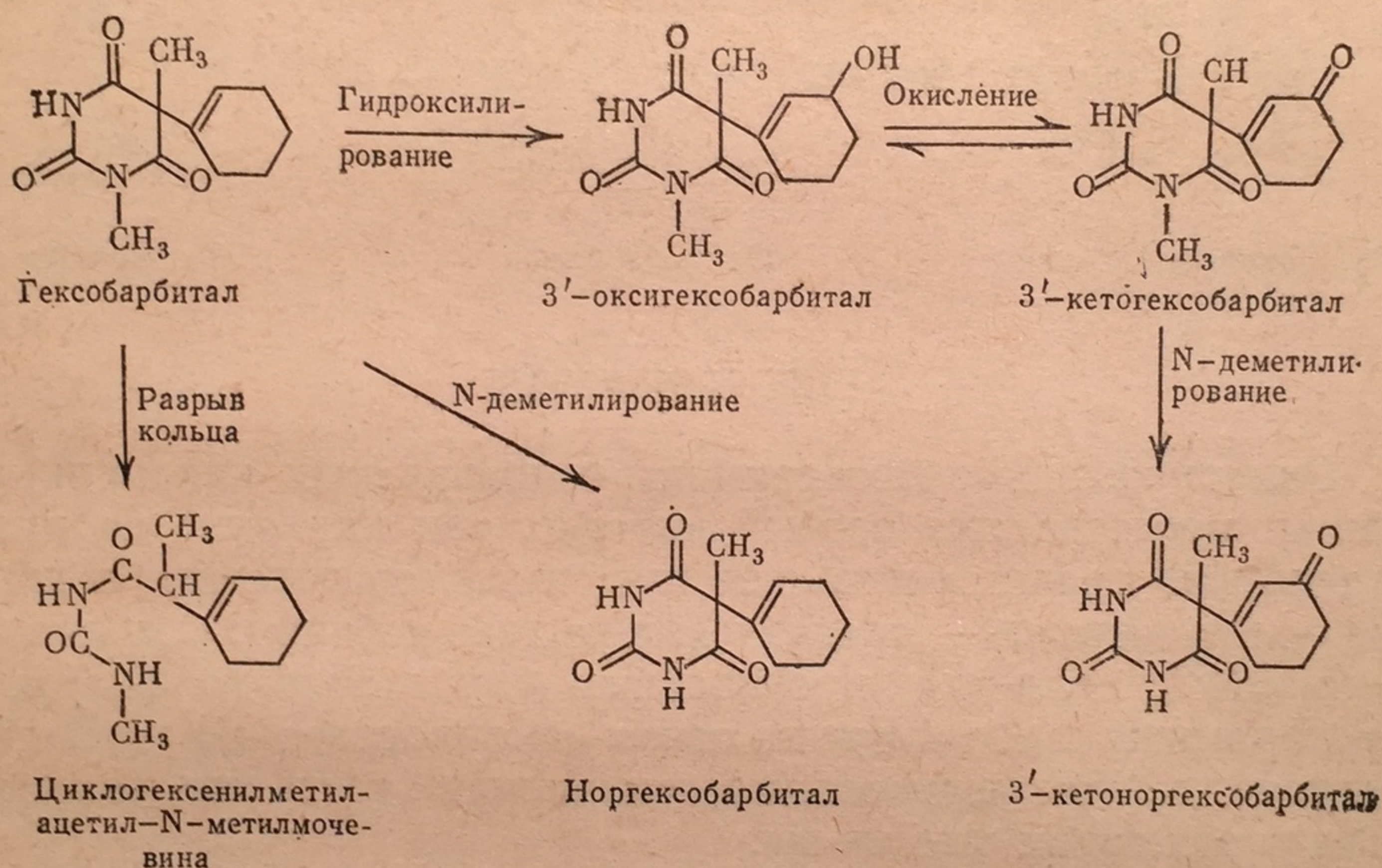
Фенобарбитал (люминал) (5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота). Фенобарбитал тоже обладает продолжительным действием, но метаболизируется он более интенсивно, чем барбитал, гидроксилированием ароматического кольца. При внутривенном введении крысам (2- C^{14})-люминала 45% дозы выделяется с мочой за 24 часа в виде неизмененного люминала (13%), параксифенобарбитала и его глюкуронида (21%), возможно, ортоксифенобарбитала (1%) и трех других метаболитов. С выдыхаемым воздухом $C^{14}O_2$ не выделяется, что указывает на вероятную метаболическую устойчивость барбитурового кольца.

Секобарбитал (секонал) [5-аллил-5-(1-метилбутил)барбитуровая кислота]. Это обычно применяемый барбитурат кратковременного действия. Как аллиловая, так и секамиловая боковые цепи подвергаются метаболизму, образуя в основном секоналдиол и два диастереоизомера оксисеконала у человека и собак⁽³³⁶⁾ и оксисеконал и секоналкарбоновую кислоту у кроликов.



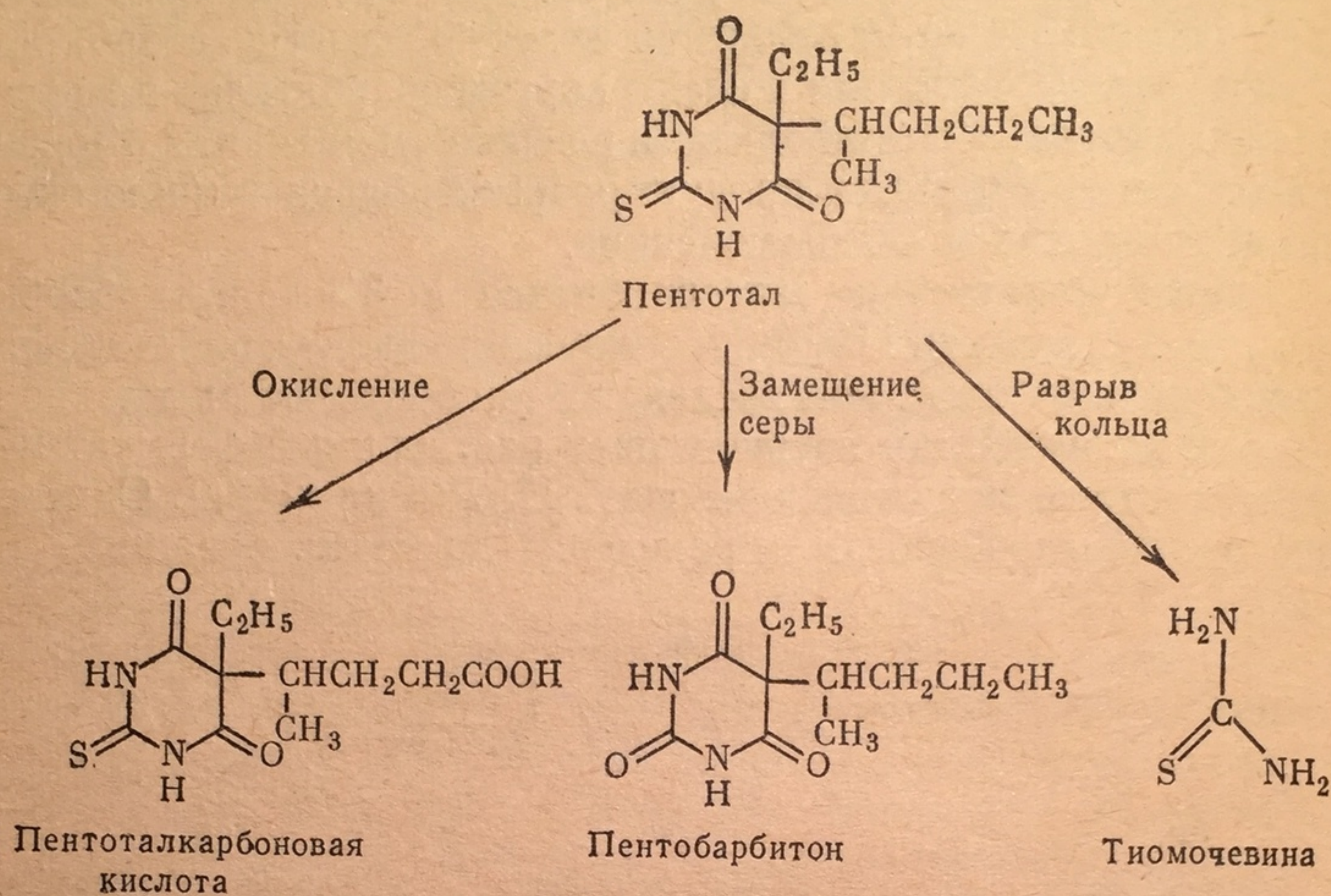
Гексобарбитал (эвипал) [5-(1'-циклогексенил)1,5-диметилбарбитуровая кислота]. Этот барбитурат короткого действия дезактивируется гидроксилированием циклогексениловой группы, N-деметилированием и разрывом барбитурового кольца. У собак в число метаболитов входят 3'-кетогексобарбитал, 3'-кетоноргексобарбитал и следы норгексобарбитала, в то время как у кроликов метаболитами в основном являются 3'-окси- и 3-кетогексобарбитал и продукт разрыва кольца — циклогексенилметилацетил-N'-метилмочевина.

Гидроксилирование гексобарбитала в 3'-оксигексобарбитал осуществляется НАДФН₂-микросомальной ферментной системой печени, тогда как последующее обратимое окисление в 3'-кетогексобарбитал осуществляет растворимый фермент печени, который может использовать НАДФ или НАД. Окисление в кетогексобарбитал происходит до метилирования.



Пентотал [тиопентал; 5-этил-5-(1-метилбутил)-2-тиобарбитуровая кислота]. Пентотал используется как анестезирующее вещество и в небольших дозах оказывает кратковременное воздействие, по-видимому, из-за его быстрого растворения в жирах организма. Он метаболизируется превращением в кислородный аналог пентобарбитал окислением секамилловой группы с образованием пентоталкарбоновой кислоты и разрывом кольца с образованием тиомочевины (у крыс 3% дозы). Неизмененными выделяются только следовые количества пентотала. Ряд исследователей предполагают, что превра-

щение пентотала в пентобарбитал происходит самопроизвольно во время проведения экстракции эфиром, а другие⁽¹³²⁾ утверждают, что это также биологическая реакция.



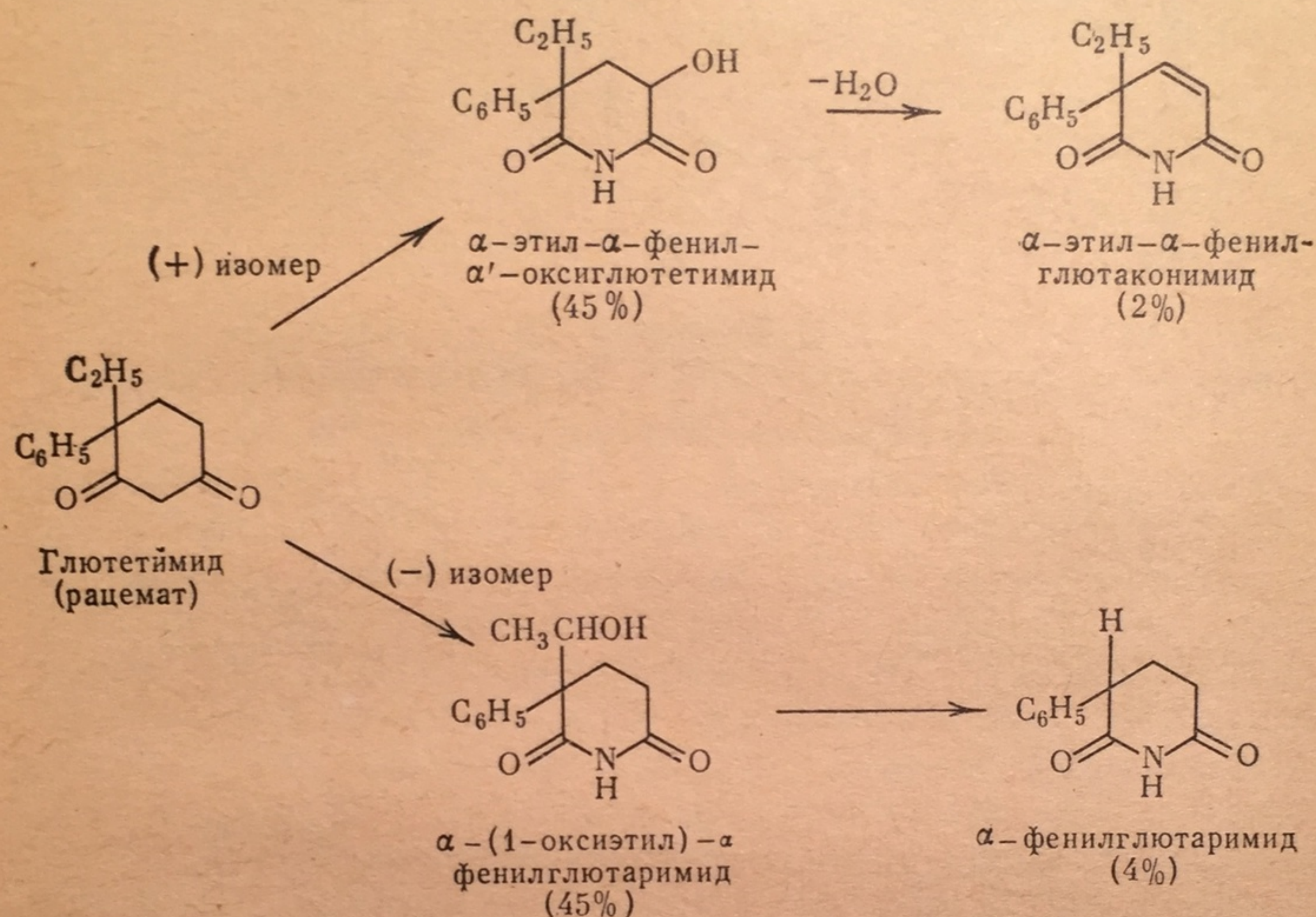
ГЛЮТАРИМИДЫ

Два производных глутаримида, используемых как медикаменты, представляют особый интерес, так как одно из них, талидомид, является печально известным тератогеном, а другое — глютетимид — практически не дает побочных эффектов. Талидомид является производным неустойчивого α-амино-глутаримида, и его амидные связи самопроизвольно гидролизуются при физиологических величинах pH, тогда как у глютетимида эти связи стабильны.

Глютетимид (α-этил-α-фенилглутаримид). Глютетимид обладает слабым снотворным действием, характерным для оптически активных форм соединения. Интересно, что две энантиоморфные модификации метаболизируются различными путями. У собак (+) глютетимид гидроксилируется по глутаримидному кольцу, образуя α-этил-α-фенил-α'-оксиглютетимид, который выделяется в виде конъюгата с глюкуроновой кислотой, за исключением небольшого количества, которое дегидрируется в α-этил-α-фенилглутаконимид. В противоположность этому (—) глютетимид гидроксилируется по этиловой группе с образованием α-(1-оксиэтил)-α-фенилглутаримида, который также выделяется в виде глюкуронида, за исключением

небольшого количества, которое превращается в α -фенилглутаримид посредством дезалкилирования.

Метаболизм глутетимида у крыс подобен метаболизму у собак, за исключением того, что около 70 % введенной дозы выделяется в желчь в виде глюкуронидов и затем подвергается внутрипеченочной циркуляции.

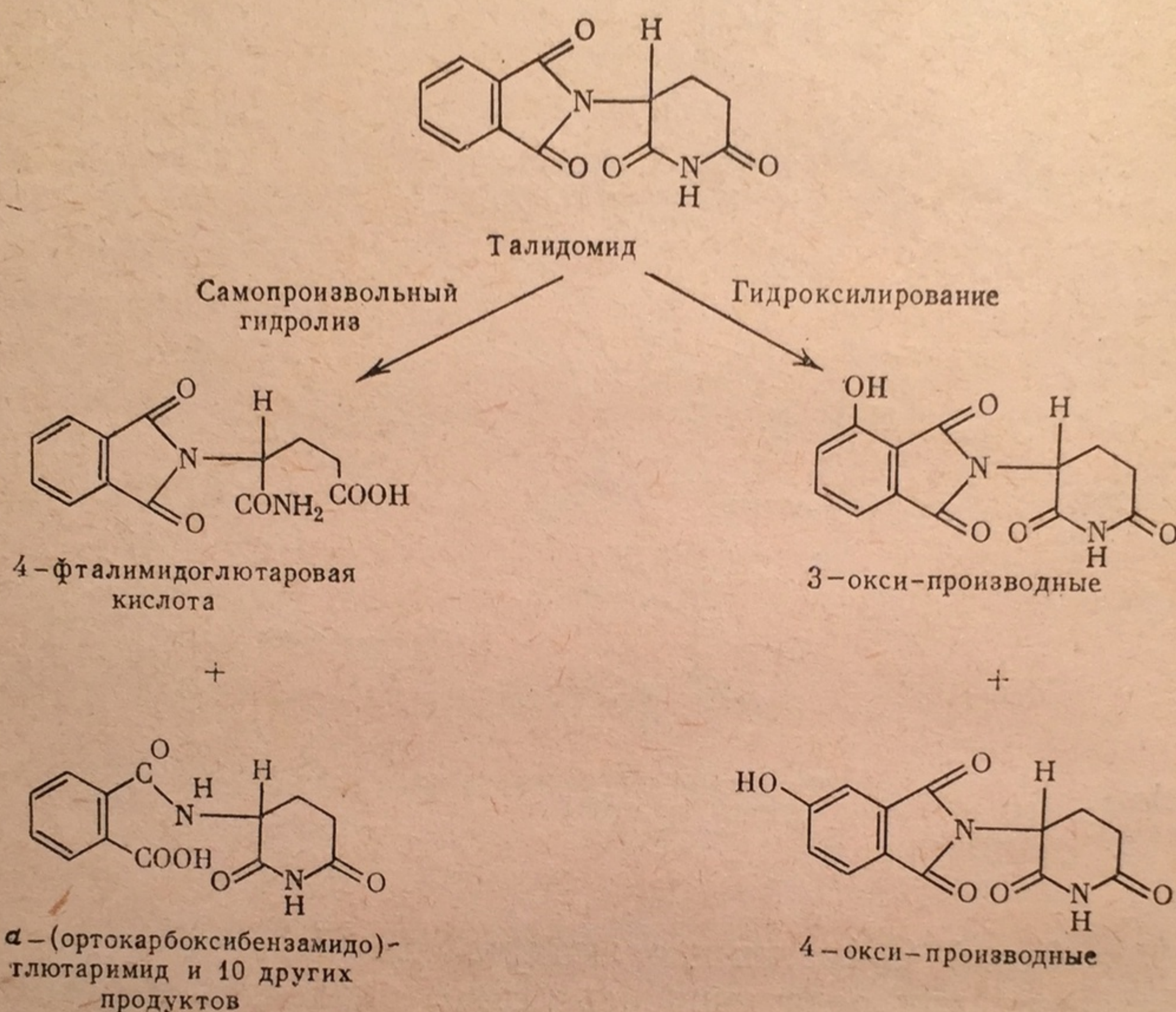


Талидомид (α -фталимидоглутаримид). Первоначально прописываемое как седативное средство, оказалось первым лекарством с тератогенным побочным действием. В отличие от первоначальных предположений, талидомид легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и так же легко выделяется. При введении крысам C^{14} -талидомида через 24 часа около половины дозы появляется в моче и половина в кале, а у собак большая часть выделяется с калом.

В растворе при pH 6 или выше талидомид подвергается самопроизвольному гидролизу с образованием 12 различных продуктов. Поэтому большая часть этого соединения, по-видимому, гидролизуется до всасывания, и продукты гидролиза вместе с неизмененным талидомидом присутствуют в тканях и составляют большую часть выделяемых веществ. У человека основным выделяемым продуктом является 4-фталимидополуамидглутаровая кислота, а у собак и крыс — α -(ортокарбоксии-

бензамидо)-глутаримид, причем оба эти вещества являются продуктами самопроизвольного гидролиза. Талидомид подвергается гидроксилированию также *in vivo*, в моче кроликов были найдены производные 3- и 4-окситалидомида.

При определенных условиях талидомид может выступать как ацилирующий агент, и, возможно, что тератогенное действие препарата может быть обусловлено ацилированием некоторых биологически важных субстратов^(120a).

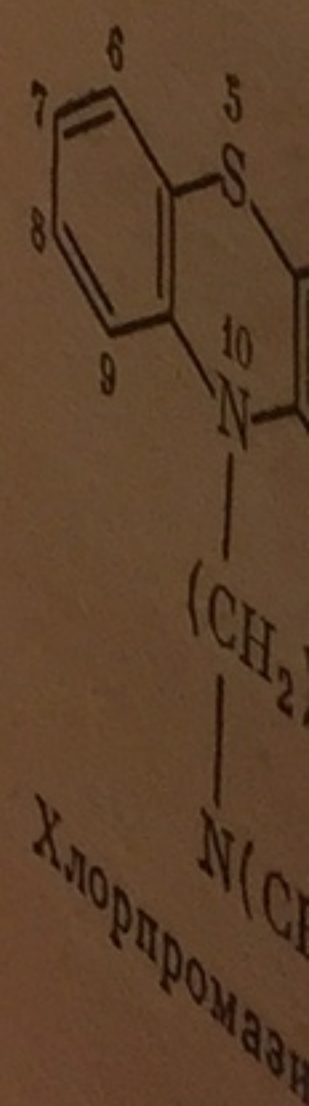


ФЕНОТИАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Метаболизм этого класса лекарств чрезвычайно сложен, так как может происходить несколько различных биопревращений, в том числе: а) гидроксилирование одного или обоих ароматических колец; б) окисление гетероциклического атома серы в сульфоксид или сульфон; в) N-дезалкилирование по N¹⁰-боковой цепи; д) разрыв N¹⁰-боковой цепи.

Картина еще более усложняется значительным выделением этих веществ и их метаболитов в желчь и связанными с этим проблемами внутрипеченочной циркуляции.

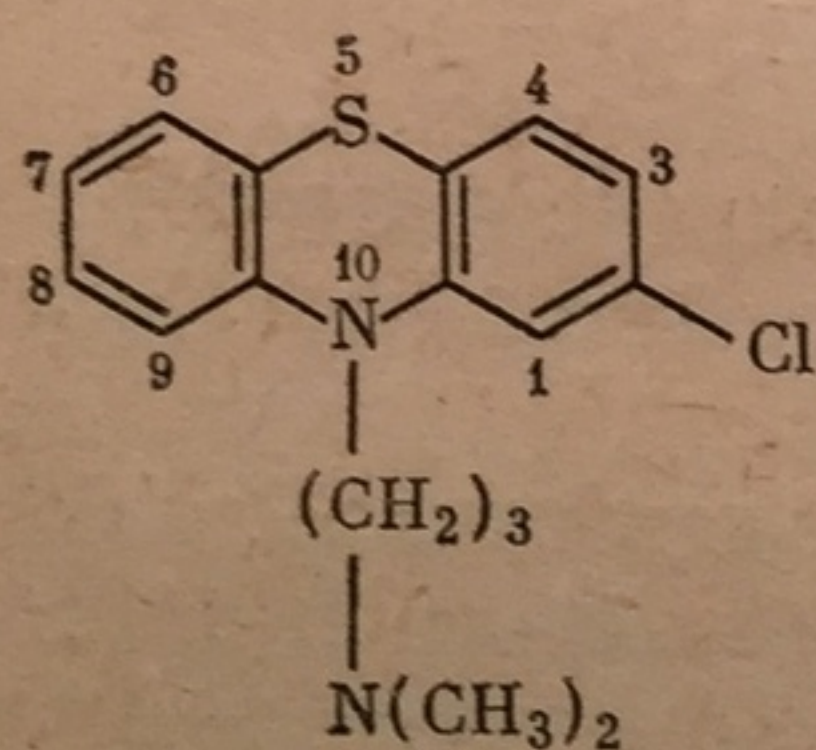
Хлорпромазин (аминазин, ларгактил) [2-хлор-10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазин]. Этот препарат широко ис-



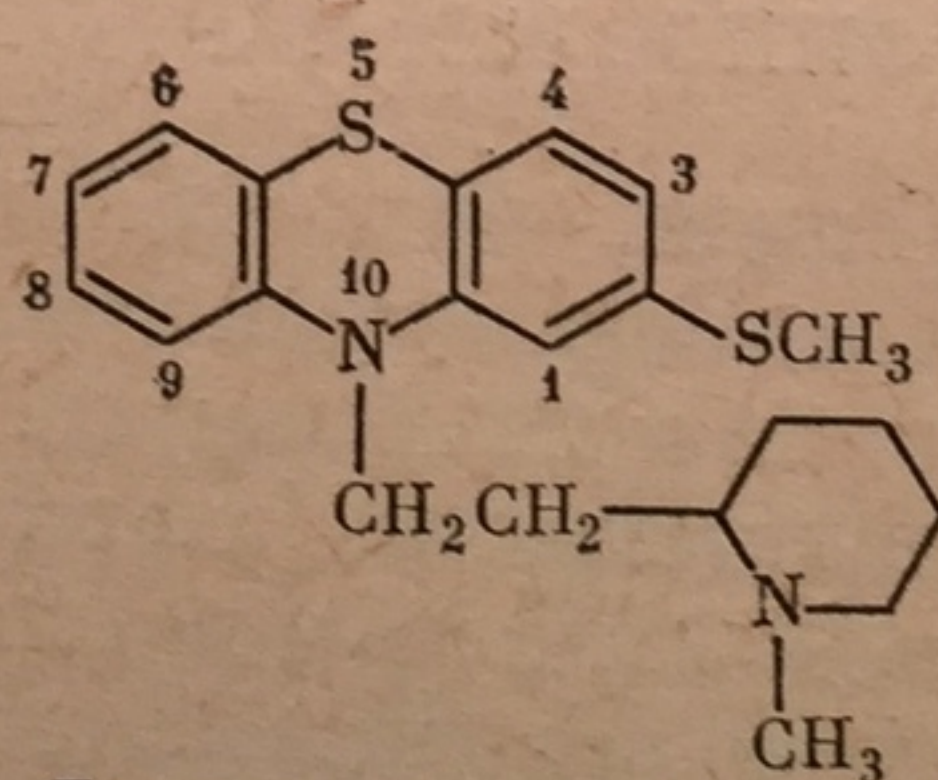
пользуется в качестве транквилизатора при лечении психически больных с повышенной активностью. Метаболизм его сложен и включает обычные для фенотиазинов реакции, а именно ароматическое гидроксирование, сульфоокисление, деметилирование концевых диметиламиногрупп N¹⁰-боковой цепи и разрыв боковой цепи. Диметиламиногруппа сначала окисляется, образуя N-оксид, который выделяется в количестве 0,7% дозы у человека и 2—3% у собак. Затем N-оксид распадается, образуя десмонометилхлорпромазин, и в дальнейшем деметилируется, образуя десдиметилхлорпромазин. Это постепенное метаболическое деметилирование хлорпромазина связано с возрастающей потерей фармакологической активности⁽⁴⁹⁾.

S³⁵-Хлорпромазин, введенный крысам, выделяется с мочой и калом примерно в равной степени; основными метаболитами в моче являются неизмененный хлорпромазин (12% дозы), хлорпромазинсульфоксид (5%), десмонометилхлорпромазин—сульфоксид (5%) и десдиметилхлорпромазинсульфоксид (2%). У человека выделяется шесть различных сульфоксидов, но основными метаболитами являются 7-оксипроизводные хлорпромазина, десмонометилхлорпромазина, десдиметилхлорпромазина и соответствующие сульфоксиды этих трех соединений, причем все они могут выделяться в свободном состоянии или в виде их сульфатных или глюкуронидных конъюгатов⁽¹⁴²⁾. В моче человека, кроме того, были обнаружены дополнительные неидентифицированные окиссоединения, по-видимому, 3,7-диоксипроизводные, а в моче собак — ряд 3-оксипроизводных⁽¹²⁶⁾.

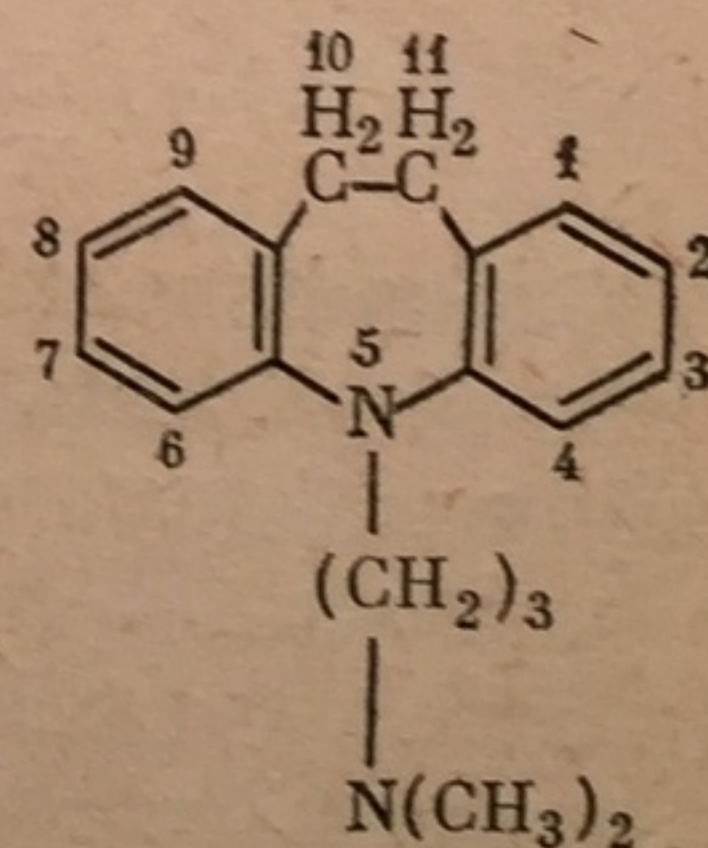
У человека и собак также происходит отщепление N¹⁰-боковой цепи; при этом в моче выделяются 2-хлорфенотиазинсульфоксид вместе со следами 2-хлорфенотиазина и его гидроксированных производных⁽¹²⁶⁾.



Хлорпромазин



Тиоридазин



Имипрамин

Тиоридазин (мелларил); 2-метилмеркапто-10-[2-(N-метил-2-пиперидил)-этил]-фенотиазин. Этот успокаивающий препарат содержит два атома серы в молекуле, подвергающихся окислению в соответствующие сульфоксиды и сульфоны. S^{35} . Тиоридазин, введенный людям, выделяется с мочой лишь в количестве 30 % дозы, а более 60 % выделяется в желчь⁽¹¹⁴⁾. При введении крысам выделяются в мочу и желчь 2-сульфоксид, 5-сульфоксид, дисульфоксид и дисульфон как тиоридазина, так и нортиоридазина, но основными метаболитами являются глюкурониды неизвестного строения. 30—40 % дозы N- $C^{14}H_3$ -тиоридазина деметируются у крыс в производные нортиоридазина.

Имипрамин (тофранил) [N-(3-диметиламинопропил)-иминодибензил]. Имипрамин является антидепрессантом и аналогом промазина, в котором гетероциклический атом серы замещен этиленовой группой. У людей он метаболизируется посредством N-деметилирования и гидроксилирования в одном из ароматических колец или в этиленовой связи^(72a) с образованием десмонометилимипрамина (ДМИ) и десдиметилимипрамина (ДДМИ) и 2-окси- и 10-оксипроизводных имипрамина, ДМИ и ДДМИ, вместе с их глюкуронидными конъюгатами. Из мочи человека был также выделен имипрамин N-оксид.

Деметилированный метаболит ДМИ, по-видимому, является причиной антидепрессантной активности имипрамина. У крыс имипрамин быстро превращается в ДМИ, который затем медленно метаболизируется, вероятно, в 2-окси-ДМИ и десдиметилимипрамин. У человека ДМИ также метаболизируется медленнее, чем имипрамин, а у кроликов и мышей оба соединения метаболизируются быстро. Различия в скорости метаболизма приводят к накоплению ДМИ в тканях человека и крыс, но не в тканях кроликов и мышей, что находится в соответствии с наблюдаемыми видовыми различиями в фармакологической реакции на имипрамин⁽⁹⁷⁾.

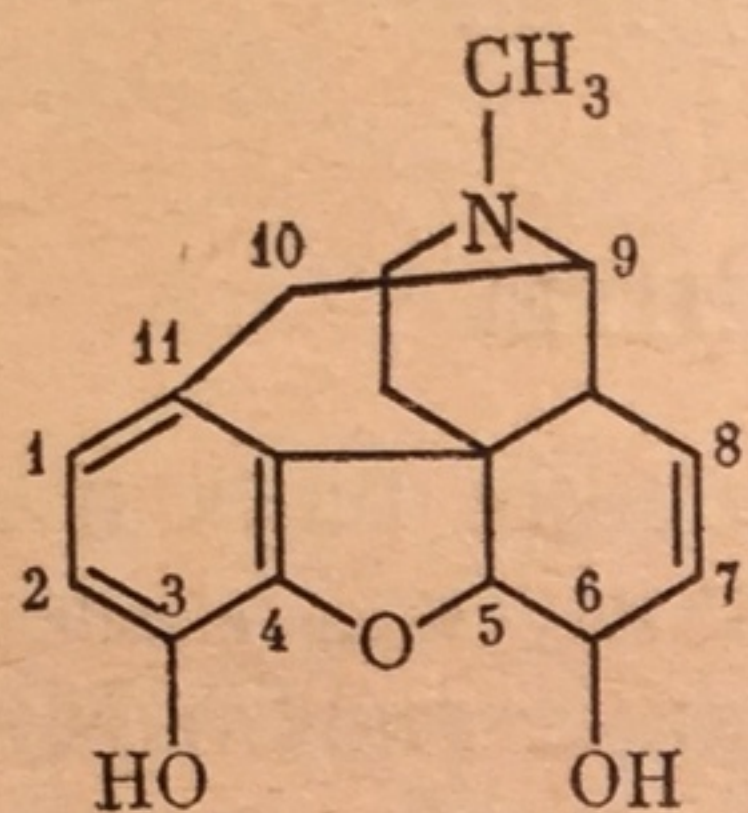
МОРФИНОВЫЕ НАРКОТИКИ

Морфиновые алкалоиды, которые широко используются как обезболивающие средства и наркотики, метаболизируются путем N-деметилирования и конъюгации.

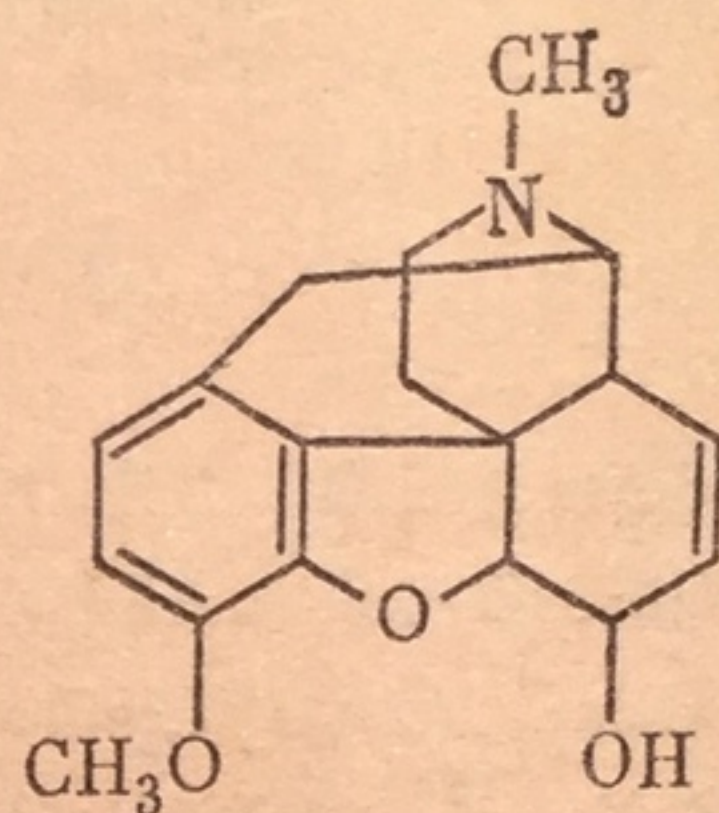
Морфин. Этот хорошо известный наркотик дезактивируется в основном конъюгацией; из мочи и желчи собак были выделены два конъюгата, один из которых является 3-глюкуронидом, а второй, по-видимому, двойным конъюгатом обеих гидроксильных групп. N-Деметилирование морфина в норморфин яв-

ляется лишь второстепенным путем; у людей метилируется около 5% дозы. Имеются также доказательства того, что у крыс и собак морфин может подвергаться О-метилированию в кодеин⁽¹¹⁵⁾.

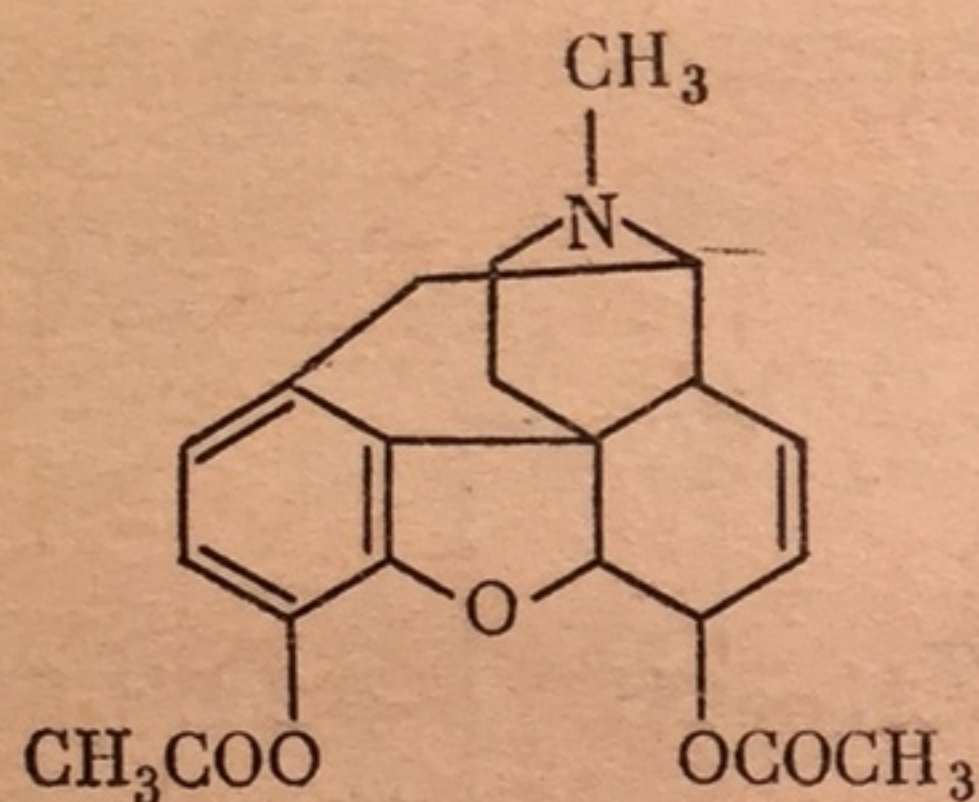
Развитие толерантности к морфину, по-видимому, не обусловлено усилением метаболического дезактивирования, так как хроническое введение морфина крысам уменьшает активность печеночной глюкуронозилтрансферазы и N-деметилазы⁽⁶²⁾.



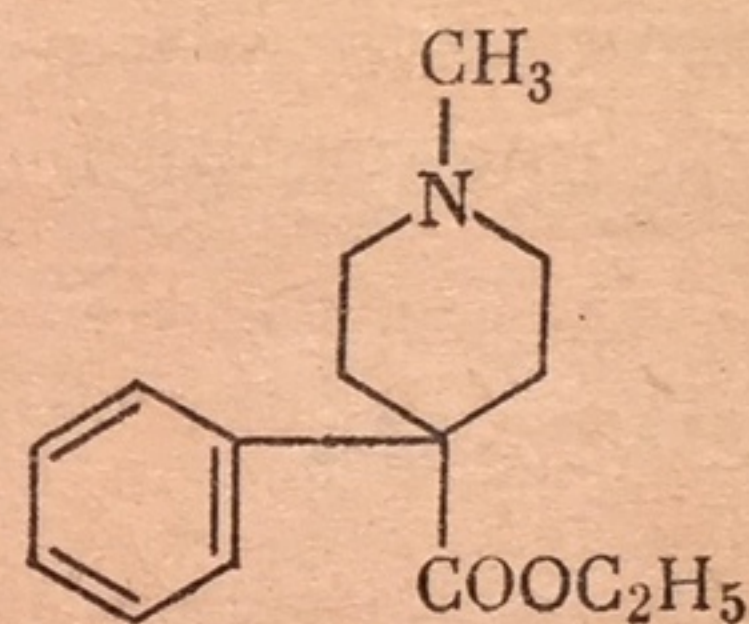
Морфин



Кодейн



Героин



Меперидин

Кодейн (3-метилморфин). Это широко применяемое обезболивающее средство, и основным путем его метаболизма аналогично морфину является конъюгация, очевидно, с глюкуроновой кислотой по 6-гидроксильной группе. Происходит также О- и N-деметилирование в морфин и норкодеин. У человека инъеклируемый кодеинфосфат выделяется с мочой в виде неизмененного лекарства (10% дозы), конъюгатов кодеина (40%), норкодеина (10%) и морфина (10%).

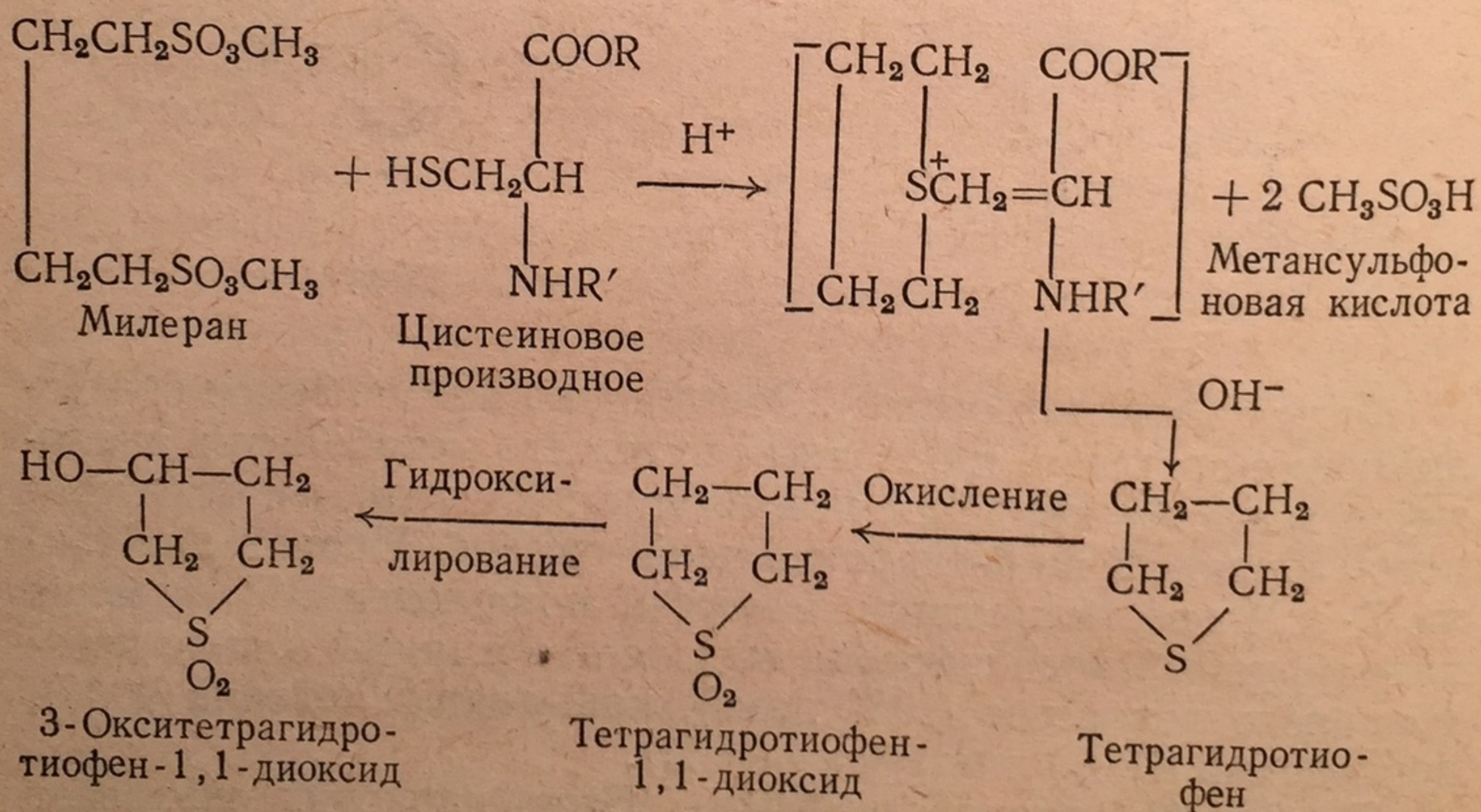
Героин (3,6-диацетилморфин). Этот наркотик вызывает более сильную эйфорию, чем морфин, и для наркоманов он в два раза действеннее морфина. Поэтому в связи с проблемой наркомании назначение и производство героина запрещено во многих странах. Героин деацетируется в морфин у человека и кроликов, причем ацетиловая группа, прикрепленная к фенольной гидроксильной группе, удаляется наиболее легко.

Меперидин (петидин; лидол) (этиловый эфир N-метил-4-фенил-пиперидин-4-карбоновой кислоты). Меперидин — это синтетический наркотик со структурой, подобной таковой части молекулы морфина. Он метаболизируется N-деметилением и гидролизом сложноэфирной связи с образованием соответствующей меперидиновой кислоты. Деметилирование является основным путем у кроликов, причем метаболизм происходит быстро, в то время как у человека основным путем является гидролиз и метаболизм происходит медленно.

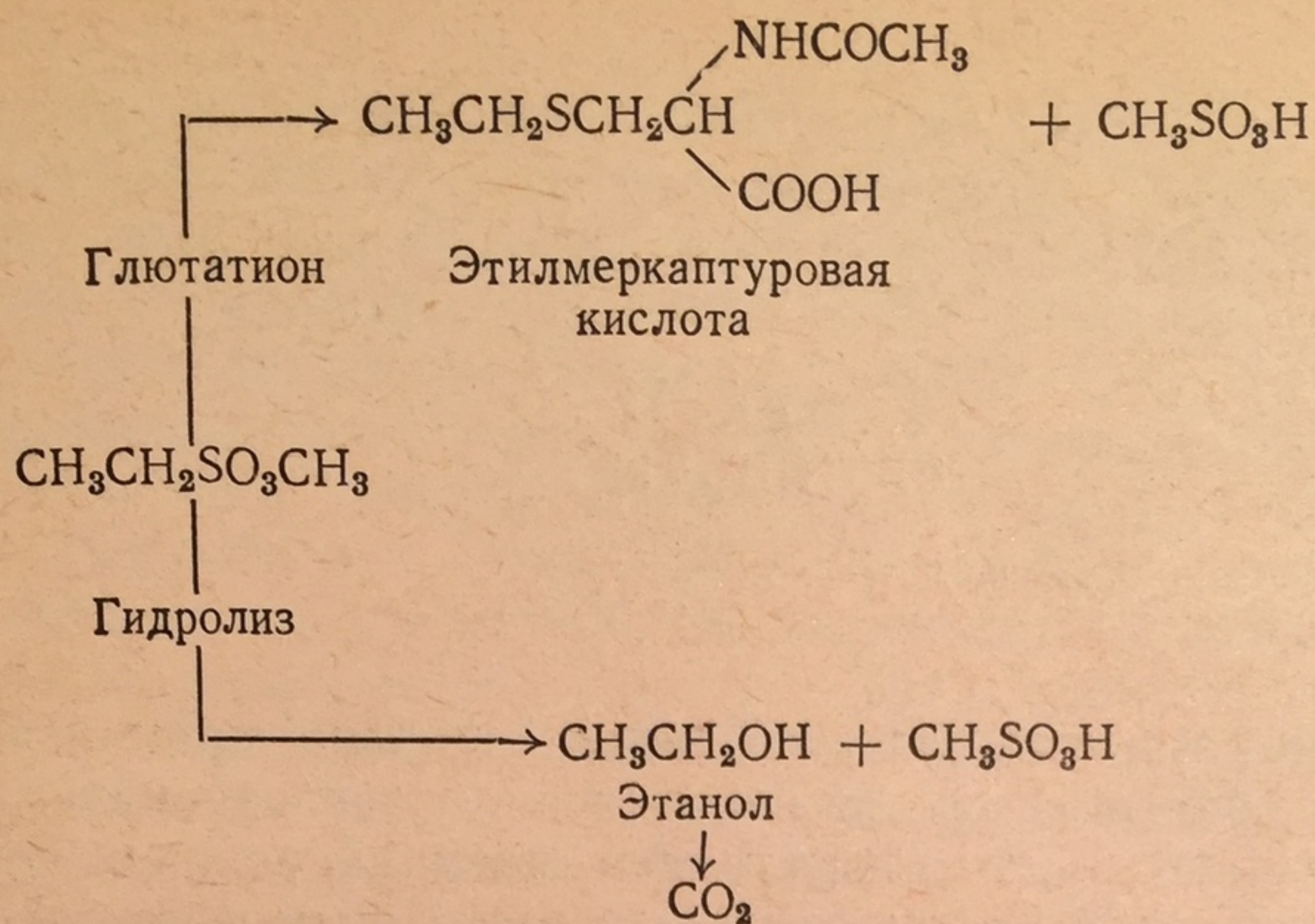
АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Среди лекарств, используемых для лечения рака и лейкемии, имеются алкилирующие агенты, такие, как милеран.

Милеран (бусульфан; миелосан) (1,4-диметансульфанилуксибутан). Милеран (меченный C^{14} или S^{35}) метаболизируется в основном в метансульфоновую кислоту и 3-окситетрагидротиофен-1,1-диоксид, которые, вероятно, образуются посредством алкилирования цистеинового производного, например глутатиона, следующим образом:



Этилметансульфонат («полумилеран»). Это также угнетающий рост алкилирующий агент, и он метаболизируется подобно милерану путем реакции с глутатионом с образованием этилмеркаптуровой кислоты и посредством гидролиза с образованием этанола.



Л и т е р а т у р а

- Mark L. C.* Metabolism of barbiturates in man. Clin. Pharmac. Ther., 1963, 4, 504—530.
Maynert E. W. Metabolic fate of drugs. Ann. Rev. Pharmac., 1961, 1, 45—64.
Shideman F. E. a. Mannering G. J. Metabolic fate. Ann. Rev. Pharmac., 1963, 3, 33—56.
Williams R. T. a. Parke D. V. Metabolic fate of drugs. Ann. Rev. Pharmac., 1964, 4, 85—114.

Глава 11

ПЕСТИЦИДЫ

В течение двух последних десятилетий широкое применение пестицидов привело к постоянно растущему загрязнению ими окружающей среды. Это вызвало общественную реакцию, без сомнения, усиленную популярными и часто эмоциональными описаниями вредных воздействий на животных и возможностей подобных токсических эффектов на человека в результате употребления загрязненных этими веществами продуктов. Однако без применения пестицидов для защиты урожаев от уничтожения насекомыми-вредителями и грибковыми заболеваниями и собранных фруктов и зерновых от разрушительной деятельности насекомых и грызунов современный высокий сбор сельскохозяйственных продуктов значительно бы сократился, что привело бы к нехватке пищевых продуктов и к высоким ценам. Более того, многие болезни человека и животных распространяются насекомыми и грызунами (например, малярия, трипаносомоз, желтая лихорадка, чума и тиф); с этими болезнями эффективно борются с помощью пестицидов.

Разработан ряд других методов борьбы с вредителями, таких, как создание устойчивых к вредителям видов растений, разведение природных хищников, аттрактанты насекомых и метод разведения стерильных самцов вредителей. Хотя эти методы являются полезным дополнением к применению химических средств борьбы, маловероятно, чтобы они вытеснили пестициды. Несомненно, пестициды будут еще необходимы многие годы. Их безопасное использование будет зависеть от знания потенциальной токсичности пестицидов и от мер, направленных на снижение возможности случайного попадания их в организм. Исследование токсикологии и метаболизма этих пестицидов уже позволило отобрать наименее опасные, однако установить безопасные концентрации пестицидов довольно трудно, поскольку эти вещества (особенно хлорированные углеводороды) имеют тенденцию концентрироваться в жировых тканях животных и растений. Например, через 5 лет после об-

работки вод озера Клир Лэйк (Калифорния) ДДТ в концентрации 0,02 части на миллион для борьбы с комарами у рыб этого озера концентрация ДДТ в жире составила 250—400 частей на миллион, а у чомги— 650 частей на миллион⁽³⁴⁴⁾.

Многие пестициды, особенно хлорированные углеводороды, оказывают активирующее воздействие на микросомальные ферменты печени, которые метаболизируют чужеродные соединения. Загрязнение пищи и окружающей среды остатками пестицидов может, таким образом, вызвать продолжительную стимуляцию метаболизма лекарств и других химических веществ, что уже наблюдалось у лабораторных животных. Однако влияние такого хронического воздействия на метаболизм лекарств и чужеродных соединений у людей все еще до конца не выяснено.

Активность пестицидов может быть усилена одновременным введением синергистов, которые оказывают воздействие посредством угнетения дезактивации пестицидов дезинтоксикационными механизмами у насекомых. Эти синергисты пестицидов могут аналогично угнетать дезинтоксикацию канцерогенов у млекопитающих. Было установлено, что два синергиста— пиперонилбутоксид и пиперонилсульфоксид — препятствуют нормальной дезинтоксикации бенз(а)пирена у крыс⁽¹²³⁾. Поэтому загрязнение пищевых продуктов пестицидными синергистами может представлять дополнительную опасность из-за усиления канцерогенной активности некоторых компонентов пищи и окружающей среды.

В настоящее время существует более 700 различных химических соединений, используемых в качестве пестицидов, причем общее мировое производство приближается к миллиону тонн в год.

Ниже перечислены наиболее часто используемые соединения и показан метаболизм некоторых из них.

Родентициды: варфарин (фенилацетилэтилоксикумарин), α -нафтилтиомочевина, фторацетамид, стрихнин.

Инсектициды: хлорированные углеводороды — парадихлорбензол, гексахлорциклогексан, ДДТ, альдрин, диэдрин, хлордан, гептахлор; фосфорорганические соединения — паратион, малатион, диметоат, шрадан, систокс; карбаматы — каптан, севин; фенолы — ДНОК (динитроортокрезол); природные вещества — никотин, пиретрум, ротенон; неорганические соединения — соли ртути и одновалентного таллия, мышьяковистые соединения.

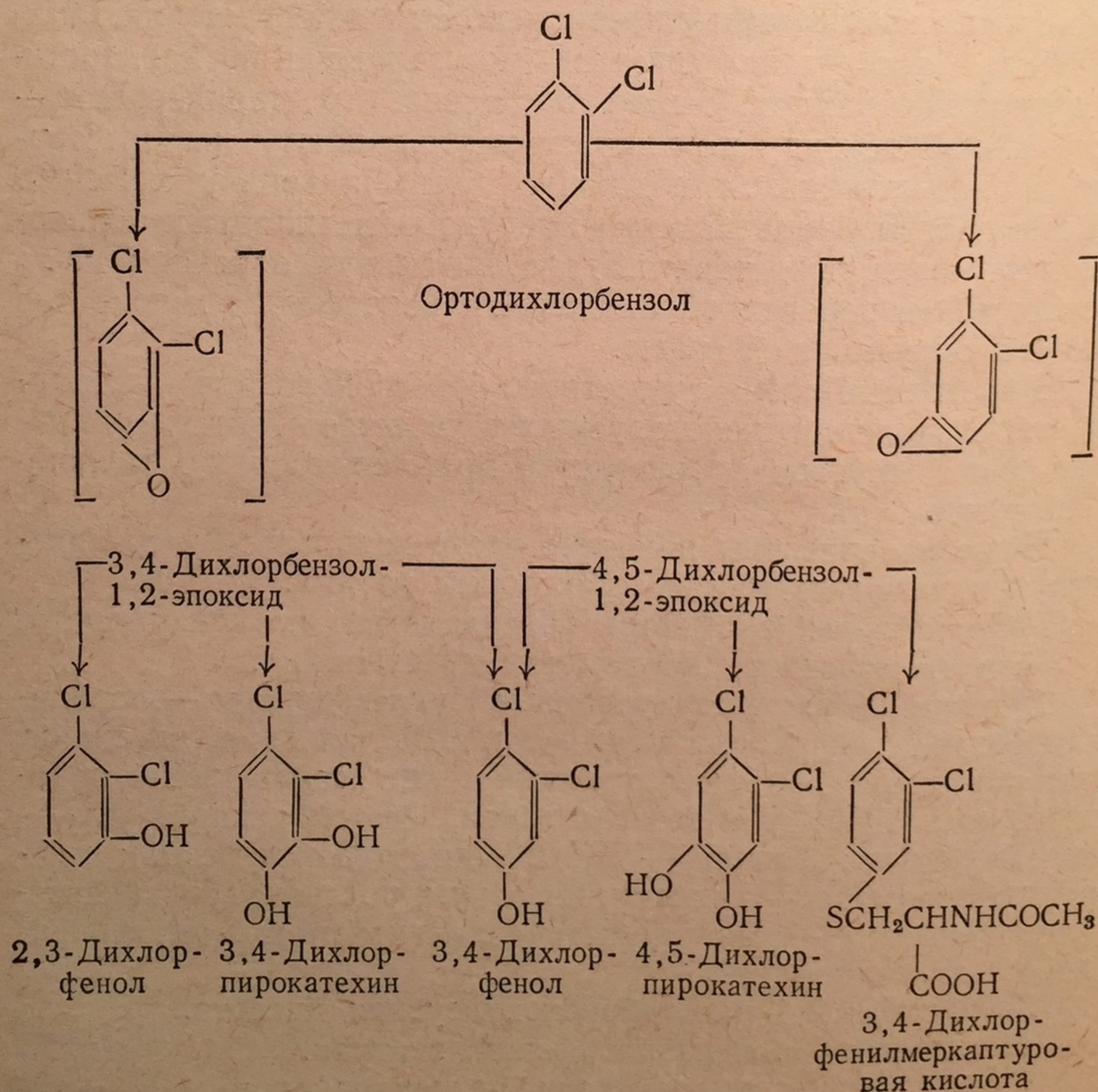
Гербициды: 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота.

Моллюскициды: пентахлорфенол, зектран.

Фунгициды: гексахлорбензол, пентахлорфенол.

ХЛОРИРОВАННЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

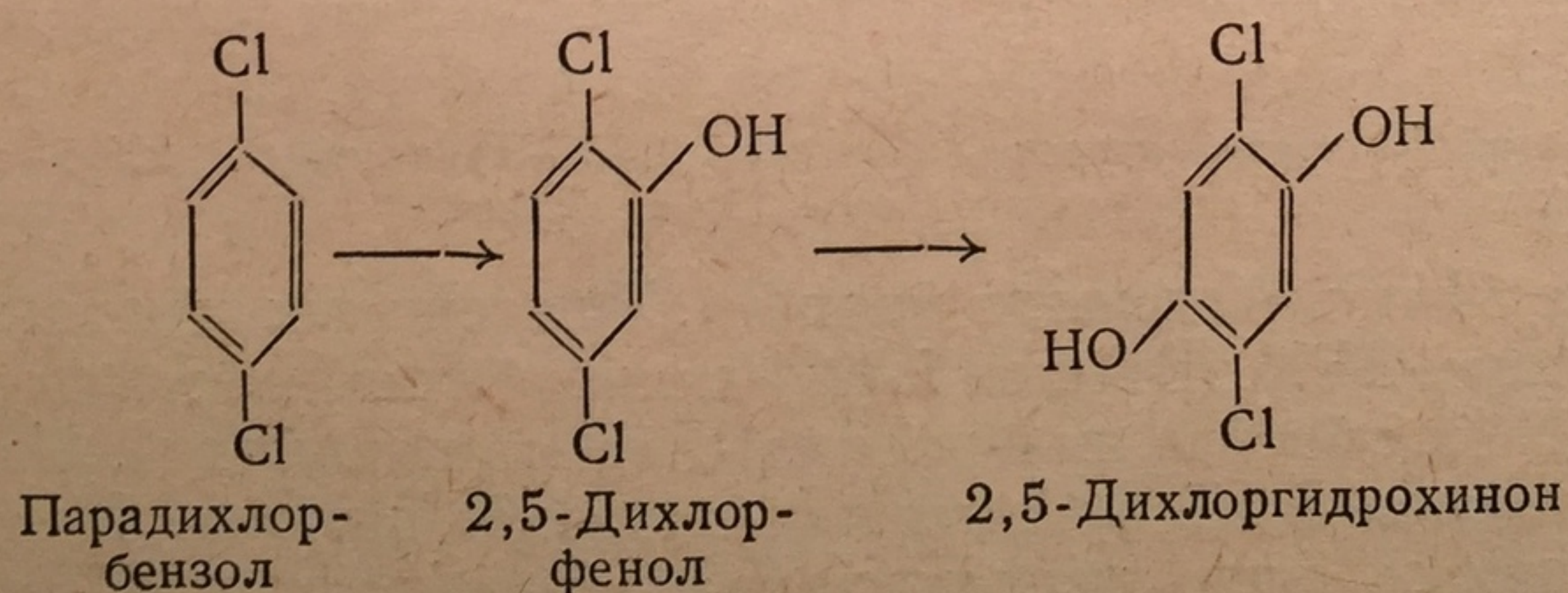
Дихлорбензолы. Парадихлорбензол широко применяется как репеллент моли и фумигант. Ортодихлорбензол используется как инсектицид в меньшей степени. При пероральном введении кроликам парадихлорбензол выделяется с мочой в виде конъюгата 2,5-дихлорфенола ($>35\%$ дозы) и 2,5-дихлор-гидрохинона (6%). Ортодихлорбензол метаболизируется в монофенолы и катехоловые производные, возможно через метастабильные эпоксиды, и выделяется с мочой в виде конъюгатов 3,4-дихлорфенола ($>30\%$ дозы), 2,3-дихлорфенола (9%), 3,4- и 4,5-дихлоркатехолов (4%) и 3,4-дихлорфенил-меркаптуровой кислоты (5%). Следует отметить, что орто-изомер, который образует меркаптуровую кислоту, вызывает некроз печени, в то время как параизомер, не образующий меркаптуровую кислоту, относительно нетоксичен.

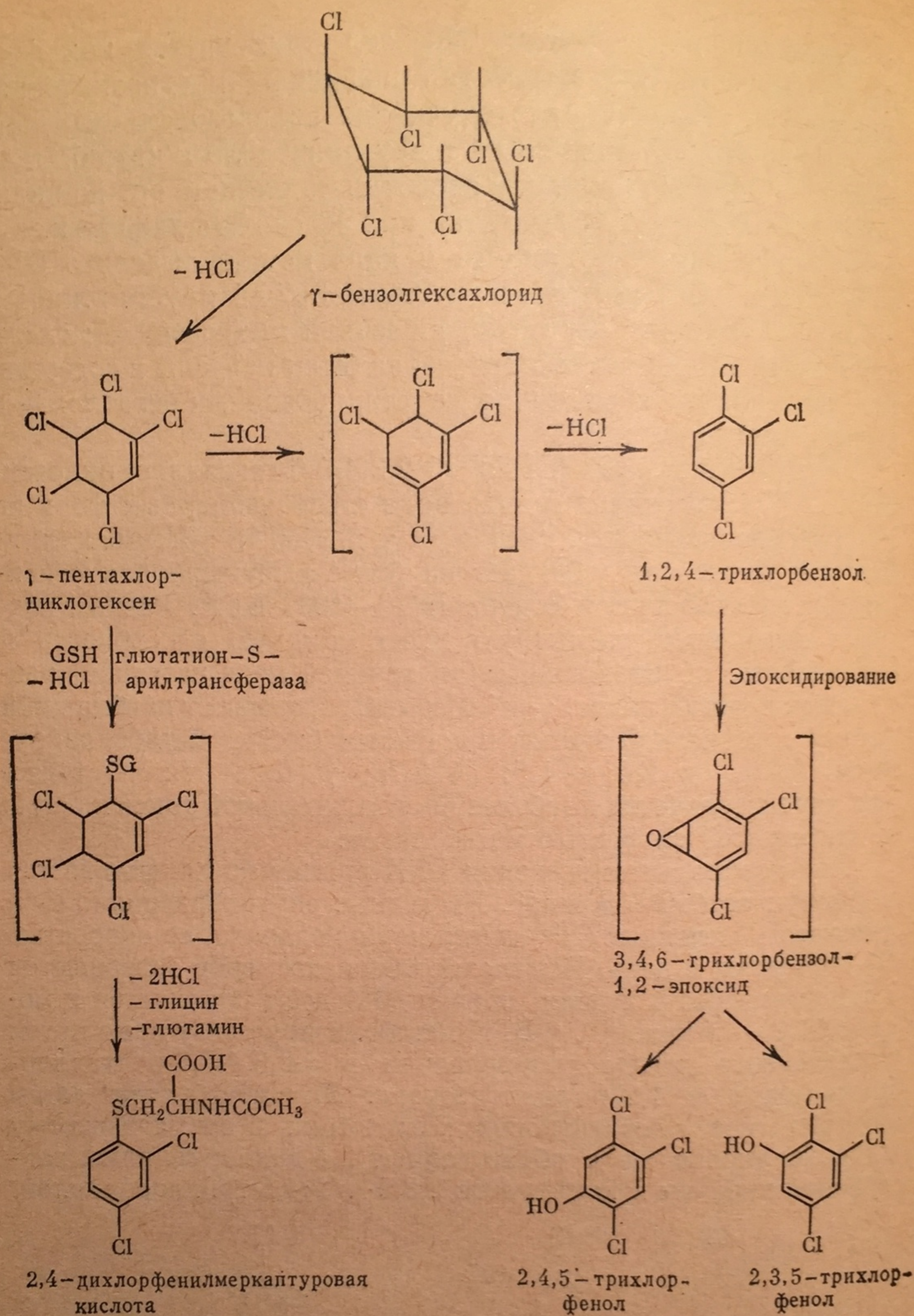


Гексахлорбензол. Гексахлорбензол применяется как фунгицид, особенно для обработки пшеницы, предназначенной для посева. Известно, что случайное использование людьми этой обработанной пшеницы в пищу приводило к кожной порфирии⁽⁹¹⁾. При пероральном введении кроликам он, по-видимому, всасывается с трудом, так как через пять дней из желудочно-кишечного содержимого и кала можно выделить 80—85% дозы в неизмененном виде. Он метаболизируется лишь в небольшой степени, вероятно, кишечной микрофлорой; следы метаболита 1,2,4,5-тетрахлорбензола были найдены в содержимом кишечника, а следы менее хлорированных бензолов — в выдыхаемом воздухе⁽²⁵⁴⁾.

Бензолгексахлорид (БГХ) (1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексан). БГХ существует в виде ряда стереоизомерных форм, из которых было выделено семь (α , β , γ , δ , ϵ , η , θ). γ -Изомер (линдан или гаммексан) обладает наиболее выраженной инсектицидной активностью и содержит 10—13% БГХ. Разные изомеры проявляют различную инсектицидную способность и токсичность, обусловленные (по крайней мере частично) различиями в метаболизме. γ - и δ -Изомеры оказывают наибольший острый токсический эффект и наиболее быстро метаболизируются (LD_{50} : β 2,0; α 1,5; δ 0,75; γ 0,23 г/кг); β -изомер характеризуется наиболее продолжительной токсичностью и наименьшей скоростью метаболизма.

При пероральном введении БГХ крысам он накапливается в тканях, особенно в жире. Введенные внутрибрюшинно α - и γ -изомеры (меченные Cl^{36}) выделяются медленно, со скоростью 5—10% дозы в день. Выделение обоих изомеров завершается примерно через 4 недели, причем 80% дозы появляется в моче и 20% — в кале⁽²¹¹⁾. γ -БГХ метаболизируется у крыс путем постепенного дегидрохлорирования в γ -2,3,4,5,6-пентахлорциклогексен и 1,2,4-трихлорбензол. Эти метаболиты затем подвергаются глутатионовой конъюгации и ароматическому гидроксилированию с образованием 2,4-дихлорфенилмеркаптуровой кислоты и конъюгатов 2,3,5- и 2,4,5-трихлорфенолов,

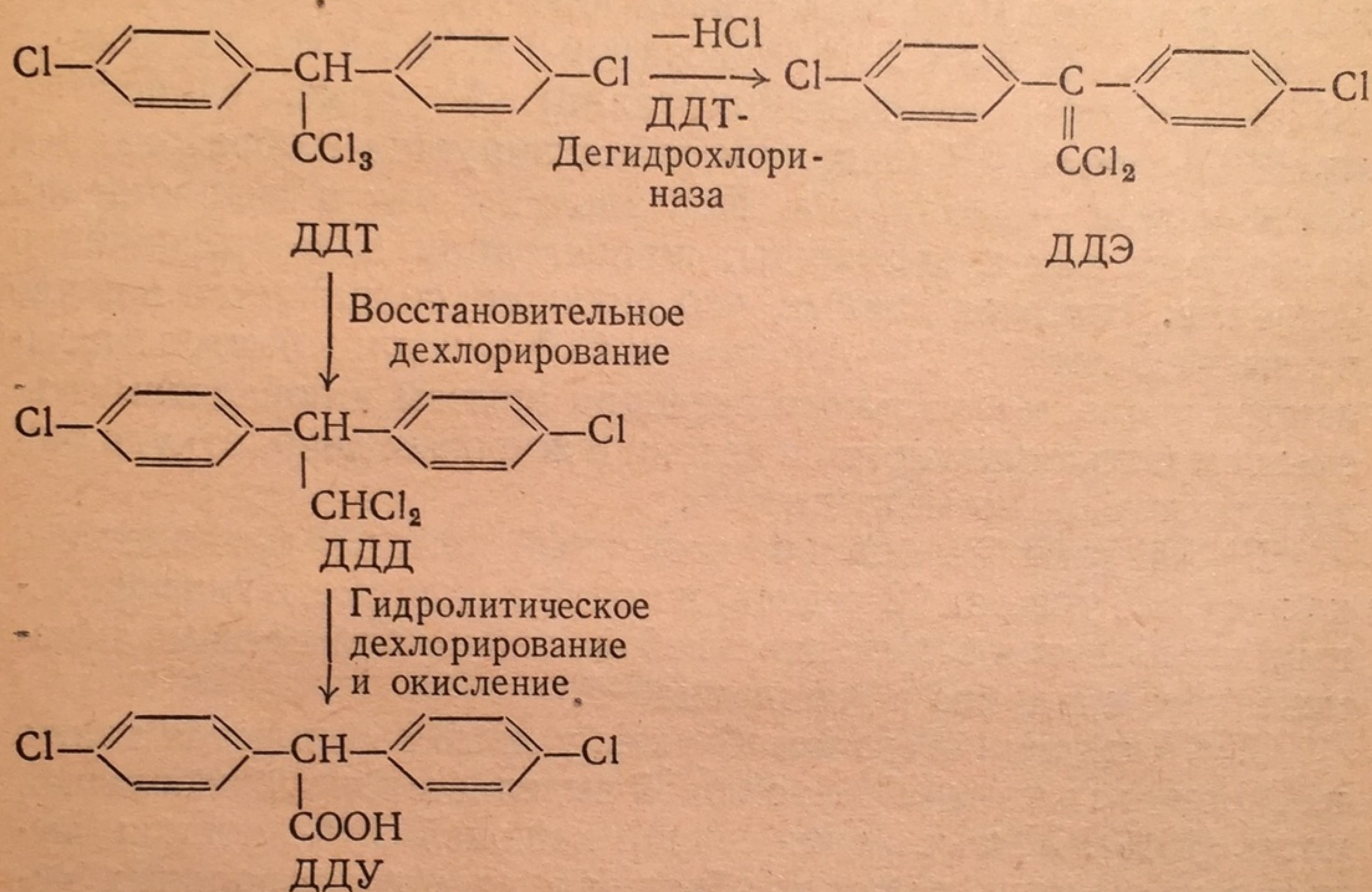




которые были выделены из мочи⁽¹⁵¹⁾. У насекомых основным метаболитом γ -БГХ является S-(2,4-дихлорфенил)-глутатион^(59b).

ДДТ [2,2-бис(парахлорфенил)-1,1,1-трихлорэтан]. Из всех инсектицидов ДДТ применяется наиболее широко. У млекопитающих он очень медленно метаболизируется в ДДЭ [2,2-

бис(парахлорфенил)-1,1-дихлорэтилен], ДДУ [2,2-бис-(парахлорфенил)уксусная кислота] и ДДД [2,2-бис-(парахлорфенил)-1,1-дихлорэтан]^(89, 260). ДДЭ, по-видимому, не является промежуточным продуктом при образовании ДДД, а ДДД является таковым в процессе образования ДДУ⁽²⁶⁰⁾. Превращение ДДТ в ДДД осуществляется разнообразными биологическими системами, включая восстановленные порфирины, дрожжи, содержащее бычьего рубца, гниющие гомогенаты печени крысы и озерную воду^(236a).



ДДТ и ДДЭ накапливаются в жире организма, их находят во всех исследуемых тканях трупов животных и человека со времени введения в практику ДДТ (примерно с 1942 г.), причем средняя концентрация ДДТ в жировых тканях человека составляет около 3 частей на миллион, а ДДЭ — около 7,5 частей на миллион⁽¹⁶⁸⁾. ДДД является основным продуктом превращения ДДТ, встречающимся в липидах печени рыб⁽⁸⁹⁾, и обнаружен также в печени крыс, у которых метаболизировался ДДТ. ДДУ является основным продуктом ДДТ, выделяющимся с мочой у млекопитающих, и находится в моче в виде конъюгатов, например в виде конъюгата с серином и аспарагиновой кислотой⁽²⁶⁶⁾. ДДУ менее токсичен по отношению к млекопитающим, чем ДДТ, так что это метаболическое превраще-

ние является истинной дезинтоксикацией. Конъюгированный ДДУ и неизмененный ДДТ выделяются также в желчь.

У мух ДДТ метаболизируется с образованием нетоксичного ДДЭ. Эта реакция особенно развита у тех разновидностей мух, которые устойчивы к ДДТ. ДДУ у мух, по-видимому, не образуется.

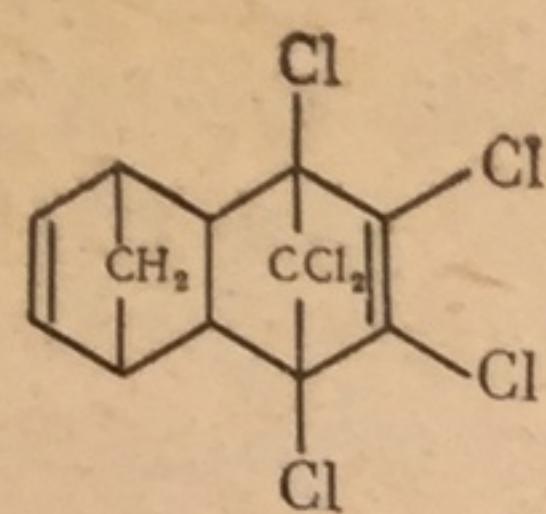
При скармливании крысам орто- и пара-изомера ДДТ, который является загрязнением коммерческого продукта, происходит необычная биотрансформация в изомер пара-, пара'-ДДТ. Орто-, пара'-изомер вместе с его метаболитом ДДД найден в печени и жировой ткани животных⁽²⁰⁷⁾.

Альдрин (1,2,3,4,10,10-гексахлор-1,4,4а,5,8,8а-гексагидро-1,4,5,8-эндо,экзо-диметаннафталин). У крыс, свиней⁽¹⁷³⁾, мух⁽¹¹¹⁾ и саранчи⁽⁶³⁾ альдрин метаболизируется с образованием его эпоксида — диэлдрина. Как альдрин, так и диэлдрин используются как инсектициды, но последний более токсичен и устойчив. Имеются данные, что диэлдрин сохраняется в почве в течение 9 лет⁽³⁴⁵⁾. Cl^{36} -Альдрин и Cl^{36} -диэлдрин быстро всасываются после перорального введения крысам и поросётам-отъёмышам и накапливаются в печени и жировых депо, откуда они выделяются очень медленно⁽¹⁷³⁾.

Cl^{14} -Альдрин, перорально введенный крысам, выделяется с калом (90% дозы за 12 недель) и мочой в виде смеси гидрофильных метаболитов совместно с небольшими количествами неизмененного альдрина и диэлдрина⁽²²²⁾.

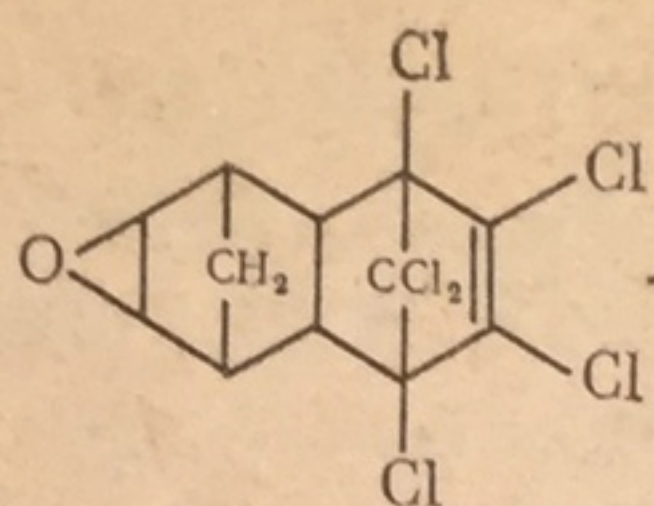
Cl^{36} -Диэлдрин и его метаболиты у крыс выделяются также в основном с калом (90%); с мочой выделяется лишь небольшая часть (10%). У крыс с вживленной канюлей Cl^{36} -диэлдрин выделяется в желчь главным образом в виде гидрофильных метаболитов, а также через слизистую кишечника⁽¹⁵⁹⁾. В моче крыс было обнаружено шесть различных метаболитов Cl^{14} -диэлдрина, причем основным (86% общего количества) является энантиоморф 6,7-транс-диоксидигидроальдрина. Этот метаболит для млекопитающих менее токсичен, чем диэлдрин, и при внутривенном введении крысам он выделяется с калом в неизмененном виде (68% дозы) и как более полярный метаболит (13%)^(21.а).

Гептахлор (1,4,5,6,7,8,8-гептахлор-3а,4,7,7а-тетрагидро-4,7-эндометанинден). Гептахлор — высокоэффективный контактный инсектицид, который превращается в гептахлорэпоксид в почве и на поверхности растений. У млекопитающих гептахлор тоже превращается в эпоксид и накапливается в жире, печени и почках, откуда он медленно исчезает в течение многих недель. Гептахлорэпоксид чрезвычайно стабилен: известно,

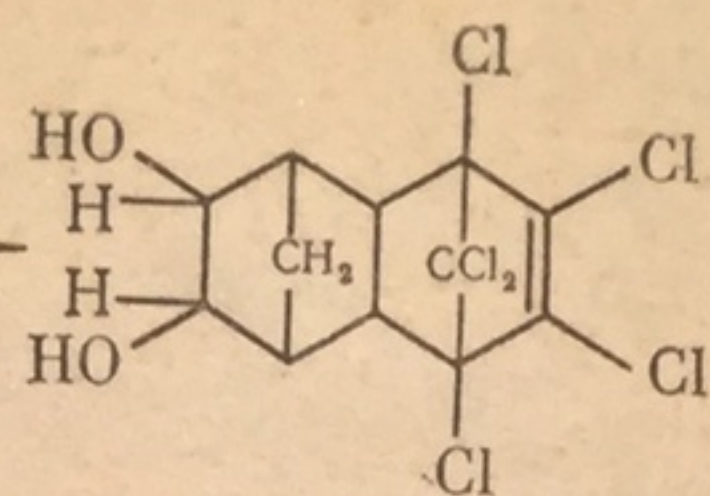


Альдрин

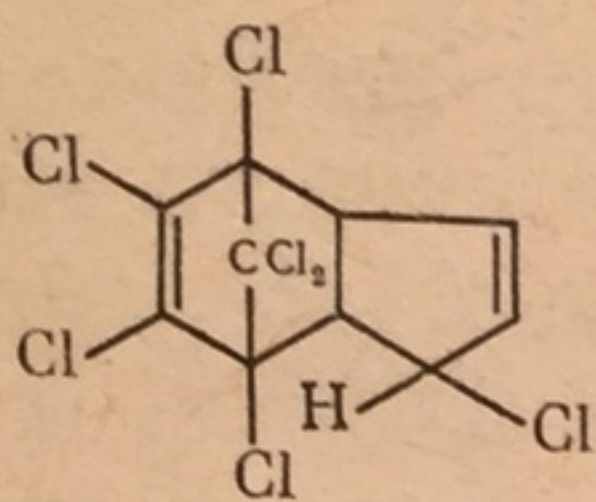
Эпоксиди-
рование



Диэлдрин

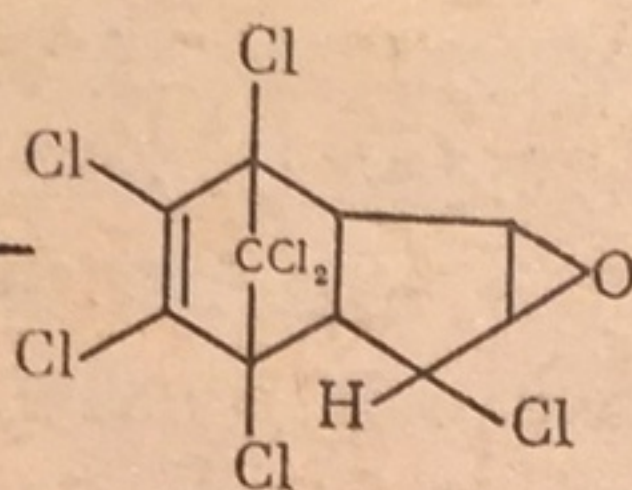


6,7-транс-диоксиди-
гидроальдрин

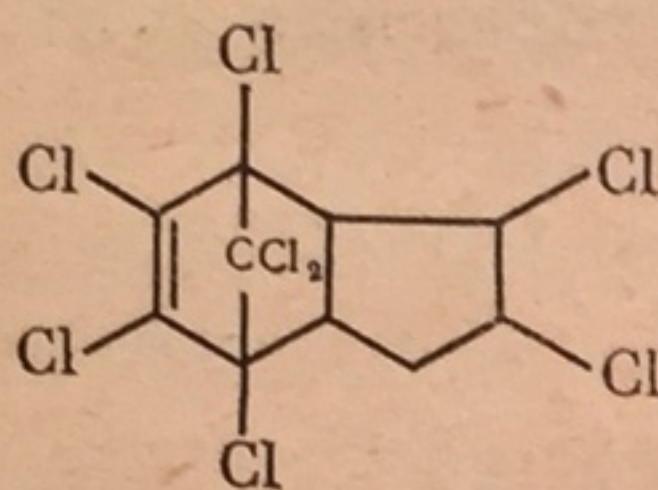


Гептахлор

Эпоксиди-
рование



Гептахлорэпоксид



Хлордан

что он сохранялся в течение 9 лет в почве, обработанной гептахлором.

Хлордан (1,2,4,5,6,7,8,8-октахлор-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-4,7-метанинден). Хлордан широко применяется как домашний инсектицид для борьбы с муравьями, тараканами и др. При внутривенном введении C^{14} - α -хлордана крысам он накапливается в жировых тканях и выделяется очень медленно. За 60 часов 1% дозы выделяется с мочой и 30% — с калом (в основном в виде неидентифицированных гидрофильных метаболитов вместе с меньшими количествами неизмененного хлордана)⁽²⁶⁷⁾.

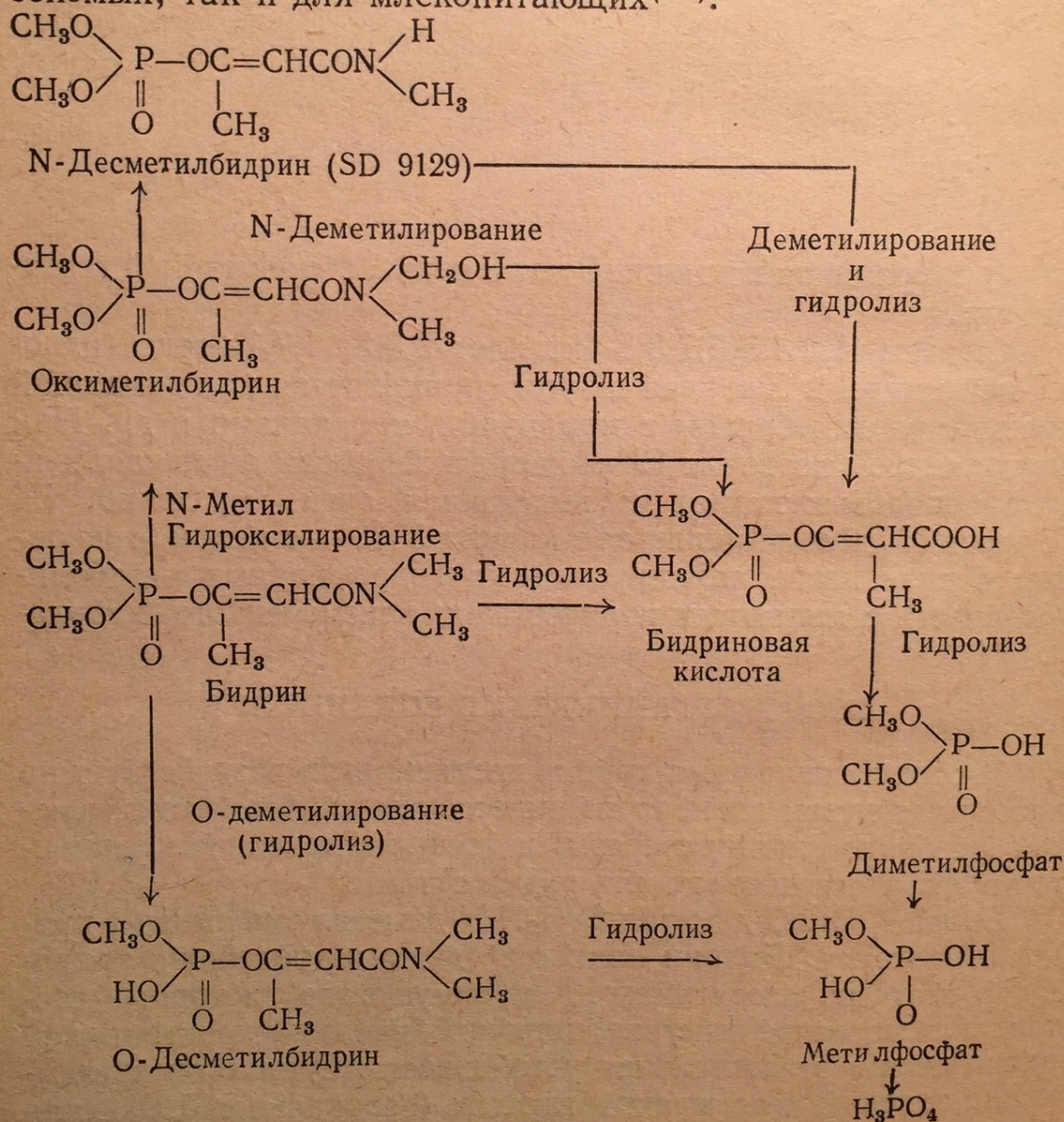
ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Фосфорорганическая группа инсектицидов воздействует на насекомых путем ингибирования эстеразных ферментных систем (особенно холинэстеразы) и фосфорилированием ферментов в активных центрах или рядом с ними.

Бидрин [О,О-диметил-О-(1-*N,N*-диметилкарбамино-1-пропенил)-фосфат]. Бидрин является одним из новейших триалкилфосфатных инсектицидов, преимущества которого составляют системное действие, широкий диапазон инсектицидной активности и относительная устойчивость. Однако он чрезвычайно токсичен для млекопитающих (пероральная LD_{50} для

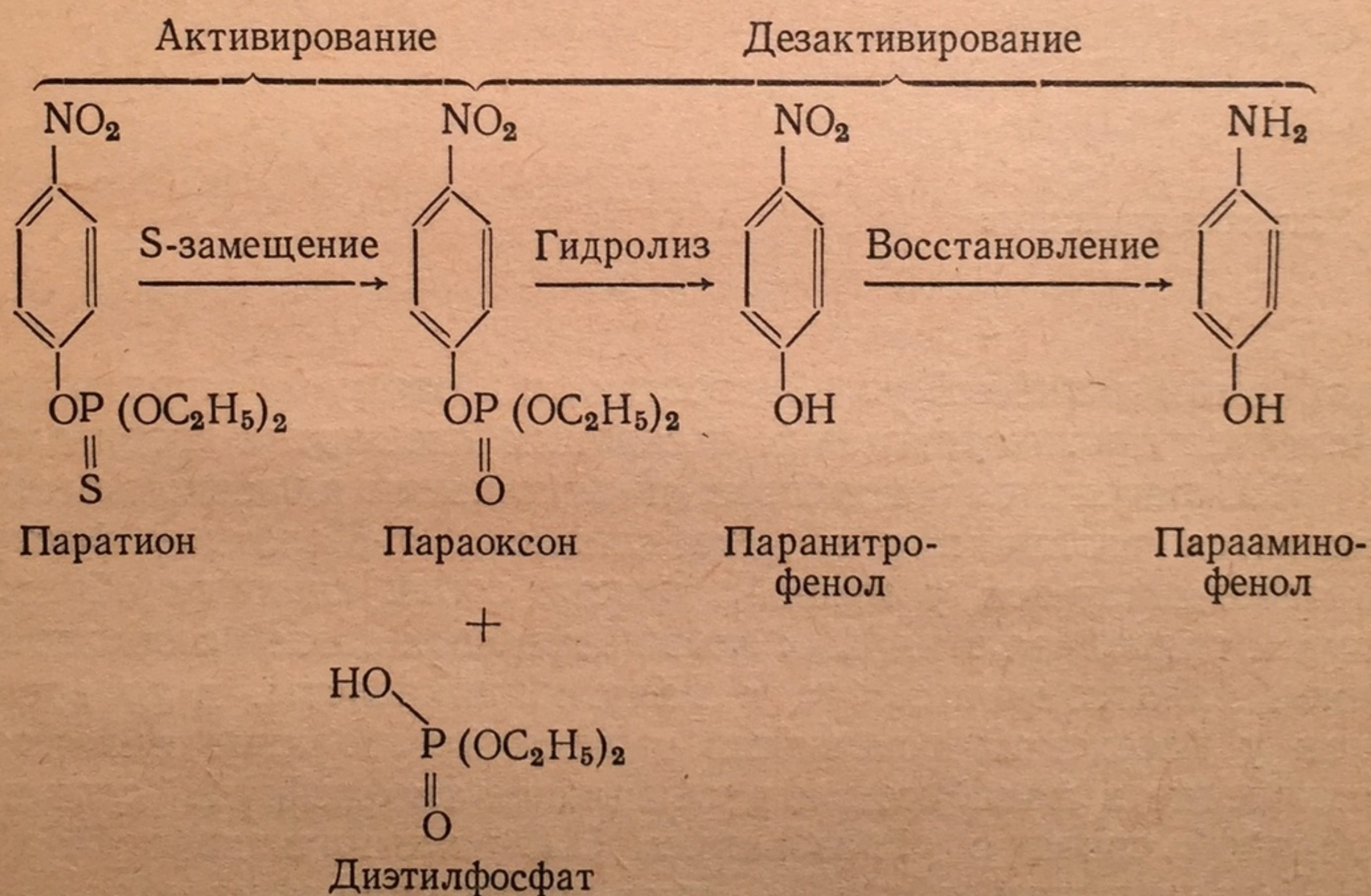
крыс — 25 мг/кг). Путь метаболизма бидрина своеобразен. У крыс он претерпевает N-деметилирование, O-деметилирование и гидролиз амидной и алкилфосфатной связей. Подобно шрадану и севину, он образует относительно стабильные N-оксиметилловые производные, которые являются промежуточными продуктами постепенного метаболического деметилирования.

P^{32} -Бидрин при подкожном введении крысам быстро метаболизируется и через 24 часа 81% всей радиоактивности выделяется с мочой в виде оксиметилбидрина (около 11% дозы), N-десметилбидрина (4%), продуктов гидролиза (28%) и неизмененного бидрина (1%)⁽⁵⁴⁾. N-Деметилирование бидрина является процессом интоксикации, так как N-десметилбидрин (SD 9129) является высокотоксичным соединением как для насекомых, так и для млекопитающих⁽²²⁹⁾.

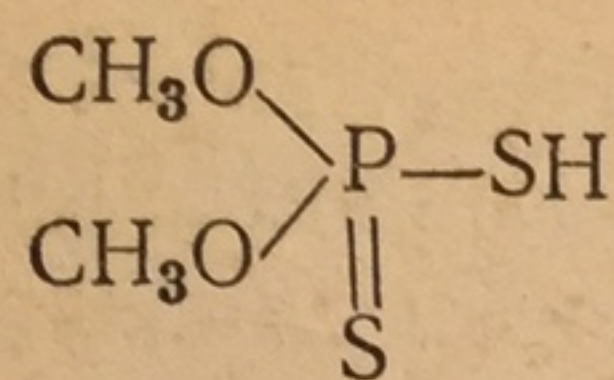


Паратион (тиофос) (О,О-диэтил-О-паранитрофенилтиофосфат). Паратион является чрезвычайно сильным контактным инсектицидом, который вследствие высокой токсичности для млекопитающих и относительно непродолжительной устойчивости (1—2 недели) в основном вытеснен другими инсектицидами. Он легко попадает в организм при ингаляции или контакте с кожей или с конъюнктивной глаз; LD_{50} для млекопитающих всего 5—10 мг/кг.

Сам паратион не обладает антихолинэстеразной активностью *in vitro*, но легко метаболизируется у млекопитающих и насекомых в кислородный аналог параоксон, который является мощным ингибитором этого фермента. Параоксон затем подвергается гидролизу с образованием диэтилфосфата и паранитрофенола, а последний в конце концов выделяется с мочой в виде конъюгата парааминофенола. Дезинтоксикация паратиона и других тиофосфорных инсектицидов зависит от печеночных микросомальных ферментов. Имеется предположение, что процессы гидролитической дезинтоксикации происходят только после десульфирования^(107b).

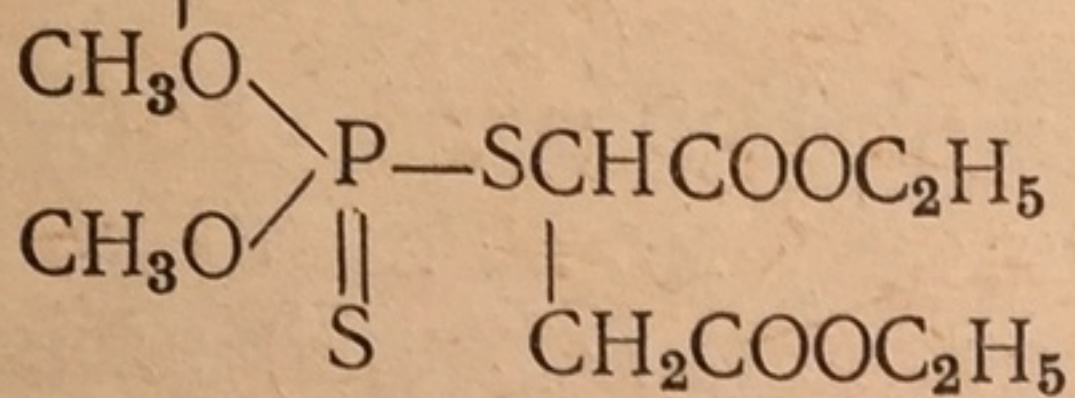


Малатион (карбофос) [О,О-диметил-S-(1,2-дикарбоэтокси-этил)-дитиофосфат]. Это контактный инсектицид, характеризующийся низкой токсичностью для млекопитающих (1,5 г/кг



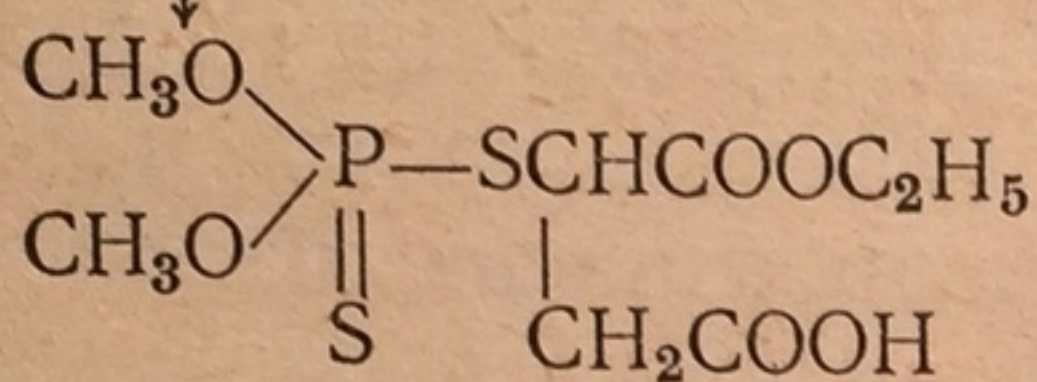
О,О-Диметилдифосфат

↑ Гидролиз



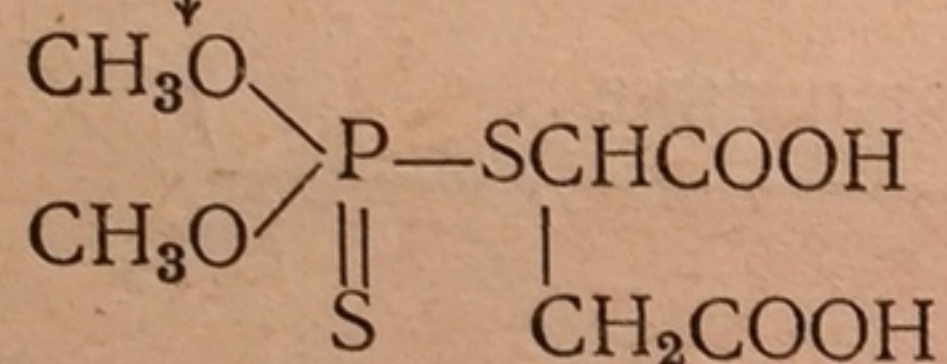
Малатион

↓ Гидролиз



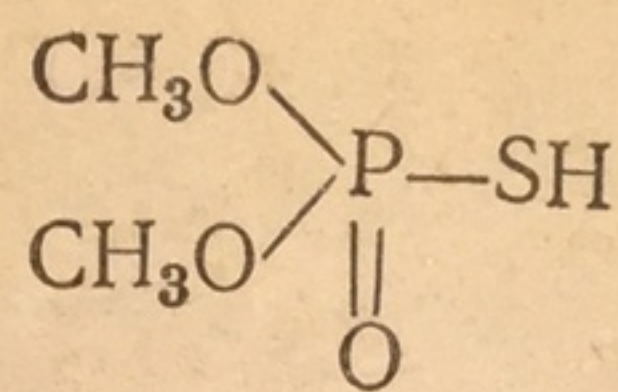
Малатионмоноэфир

↓ Гидролиз



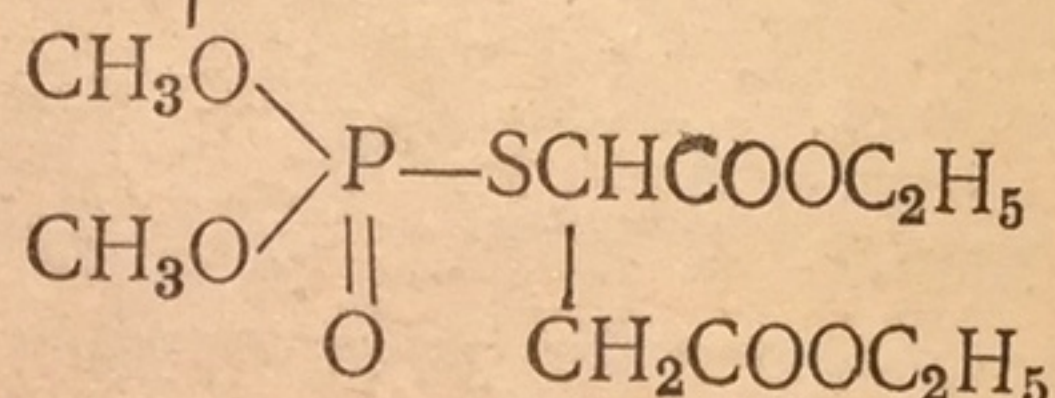
Малатиондикислота

Окисление →



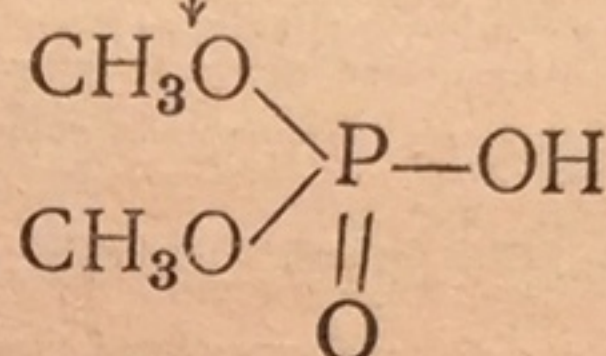
О,О-Диметилдифосфат

↑ Гидролиз



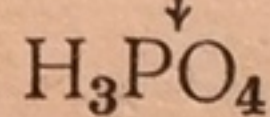
Малаоксон

↓ Гидролиз



Диметилфосфат

↓ Гидролиз

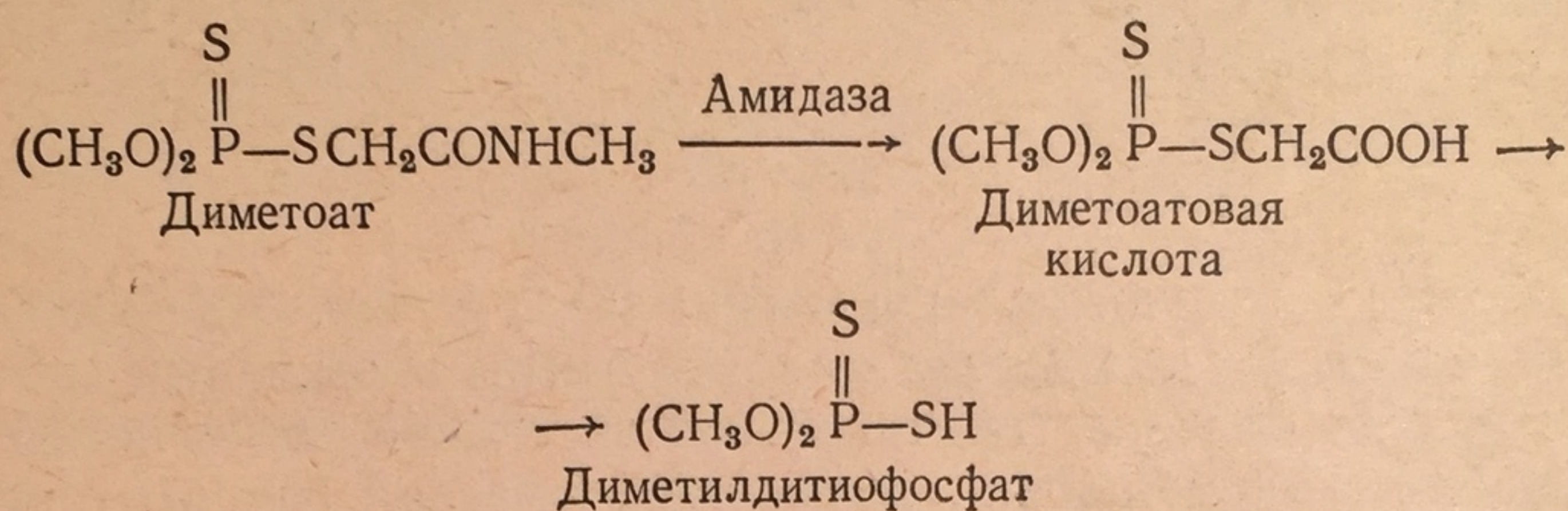


для крыс) и средней устойчивостью, и поэтому он широко применяется против домашних и садовых насекомых-вредителей.

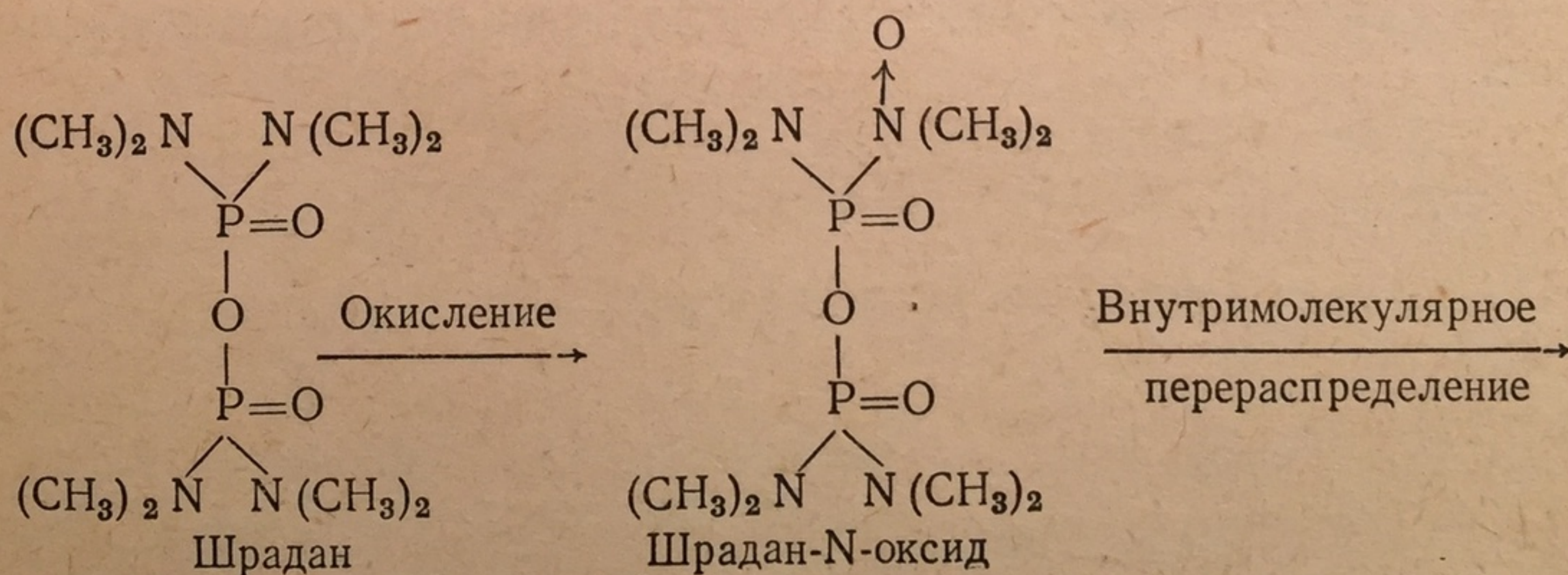
Избирательная токсичность по отношению к насекомым объясняется различиями в метаболизме. Р³²-Малатион быстро метаболизируется у мышей, крыс и собак главным образом путем гидролиза этиловых сложноэфирных связей с образованием малатионмоноэфира и малатиондикислоты, в то время как у насекомых основными путями метаболизма являются окисление в малаоксон и расщепление тиофосфатной сложноэфирной связи с образованием О,О-диметилдифосфата и О,О-диметилтиофосфата⁽²¹⁴⁾. Токсичность малатиона, вероятно, обусловлена его окислением в малаоксон, антихолинэстеразная активность которого почти в 1000 раз больше, чем у малатиона.

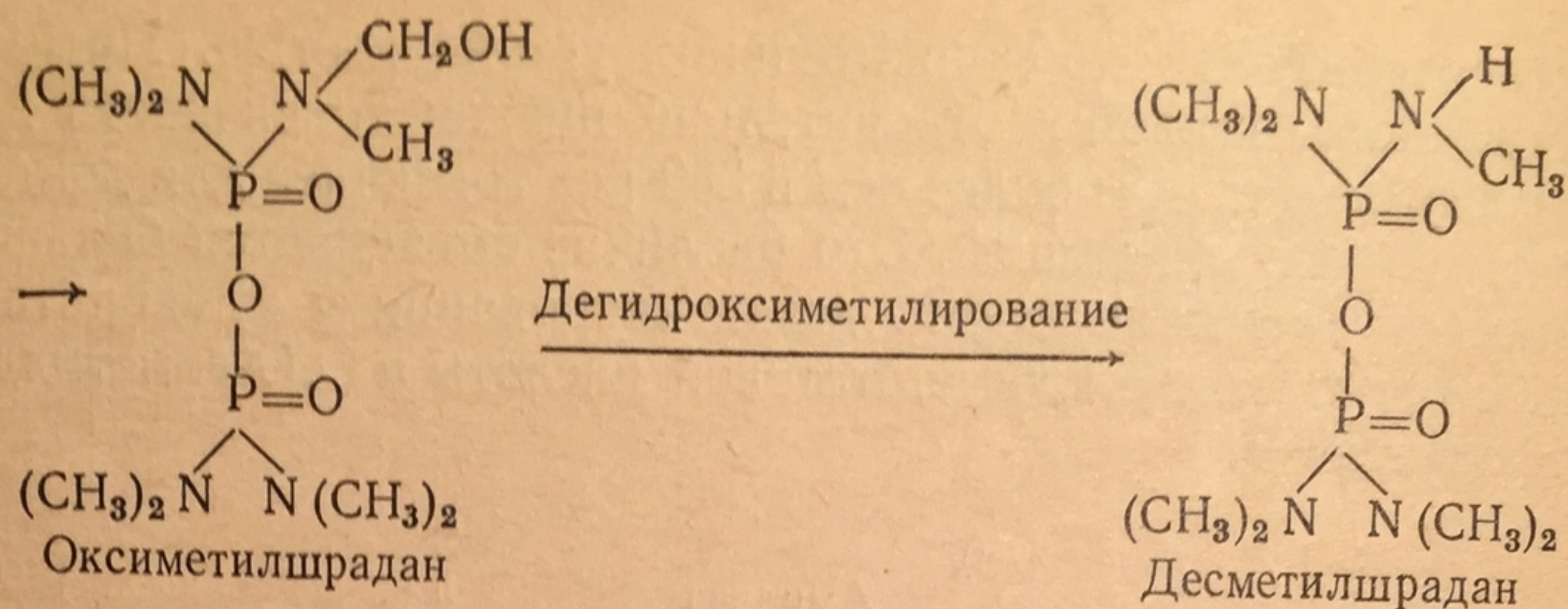
Диметоат (фосфамид) [N-метил-(О,О-диметилдитиофосфорил)-ацетамид]. Как и малатион, диметоат также является дитиофосфатом. Это сильнейший системный инсектицид, ха-

рактирующийся продолжительной устойчивостью. Преимуществом его является относительно низкая токсичность для млекопитающих. Он более чем в 300 раз токсичнее для домашних мух, чем для мышей. Это различие объясняется большей скоростью метаболического дезактивирования у млекопитающих с образованием диметотатовой кислоты и О,О-диметилдитиофосфата⁽³²⁶⁾.

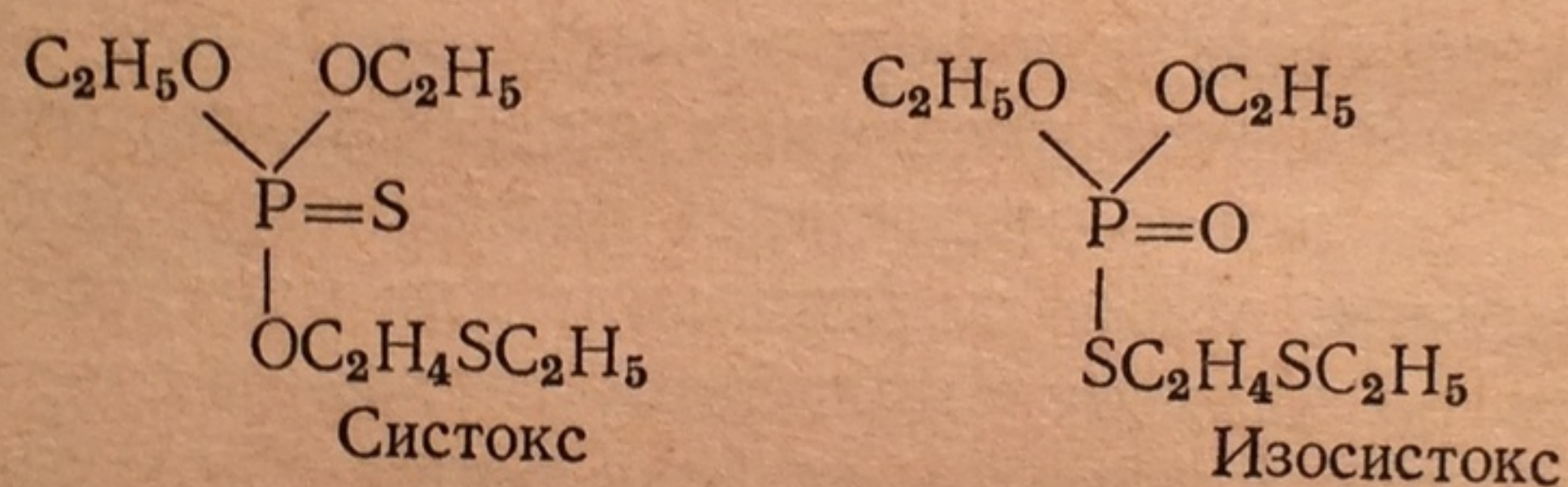


Шрадан (октаметил) (октаметилпирофосфамид; ОМПА). Шрадан является одним из системных инсектицидов фосфамидной группы и обладает высокой токсичностью для млекопитающих (LD_{50} для крыс при пероральном введении — 20 мг/кг). В качестве контактного инсектицида он обладает очень низкой активностью, но, легко всасываясь растениями, делает их ткани на длительное время токсичными для насекомых. Сам по себе шрадан не является ингибитором холинэстеразы, но он метаболизируется у насекомых (и в меньшей степени у растений) с образованием сильного ингибитора. Сначала считали, что активным метаболитом является N-оксид, но в настоящее время показано, что им является оксиметиловое производное—соединение, которое легко фосфорилирует холинэстеразу и другие ферменты. Возможно также и последующее окисление по другим атомам азота в молекуле⁽³⁰⁸⁾.

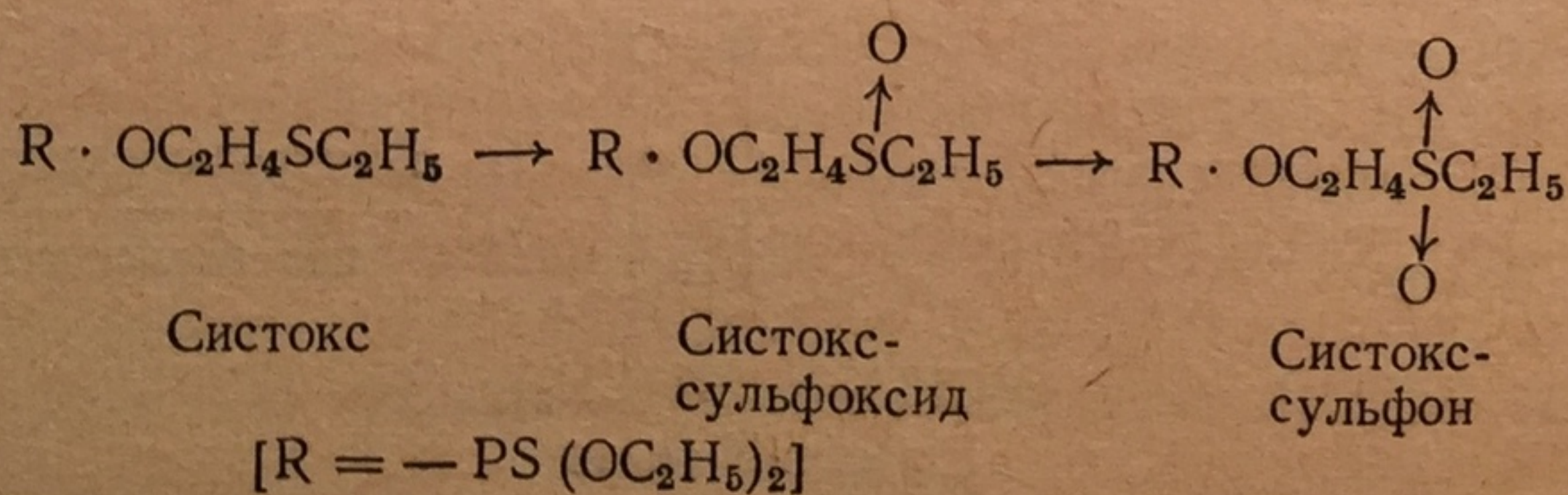




Систокс (меркаптофос; деметон) [О,О-диэтил-О-2-(этилтио-этил)-тиофосфат]. Систокс — контактный инсектицид, который также обладает значительной системной активностью у растений. Его молекула, кроме тиофосфатной группы, имеет тиоэфирную группировку, а технический продукт (деметон) состоит из смеси двух структурных изомеров — тионосоединения (систокса или деметона-О) и тиола (изосистокса или деметона-S).



Токсичность этих соединений для млекопитающих высока (при пероральном введении крысам LD_{50} систокса составляет 7,5 мг/кг, изосистокса — 2,5 мг/кг); считают, что они метаболизируются путем окисления тиоэфирного атома серы с образованием соответствующих сульфоксидов и сульфо-нов.



КАРБАМАТЫ

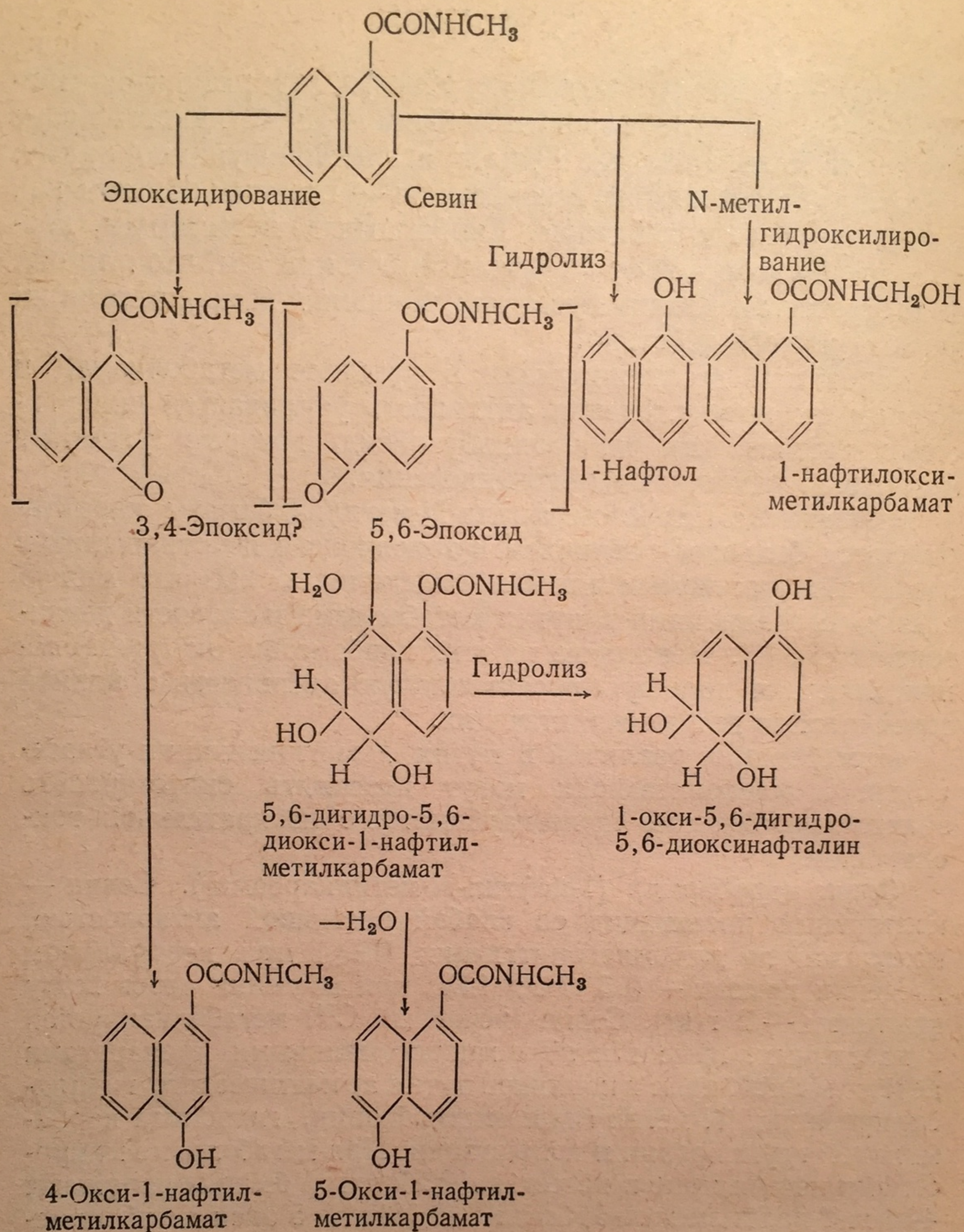
Фенил-N-метилкарбаматы, подобно фосфорорганическим соединениям, проявляют свою инсектицидную активность путем угнетения холинэстеразы. Однако последние функционируют, соединяясь с ферментом, а карбаматы — главным образом как конкурирующие ингибиторы. Карбаматные инсектициды, кроме этого, отличаются от фосфорорганических тем, что для них не требуется активации путем метаболизма для проявления их ингибирующего действия.

Карбаматы деактивируются в процессе метаболизма, и поэтому их инсектицидная активность усиливается синергистами, такими, как пиперонилбутоксид, которые угнетают механизмы микросомального окисления.

Различные замещенные фенил-N-метилкарбаматы характеризуются большим различием в токсичности по отношению к различным насекомым и видам млекопитающих, что можно связать с различиями в путях метаболизма и скорости дезинтоксикации⁽²³⁰⁾. Некоторые из этих карбаматов, например севин, сочетают хорошую инсектицидную активность с низкой токсичностью для млекопитающих.

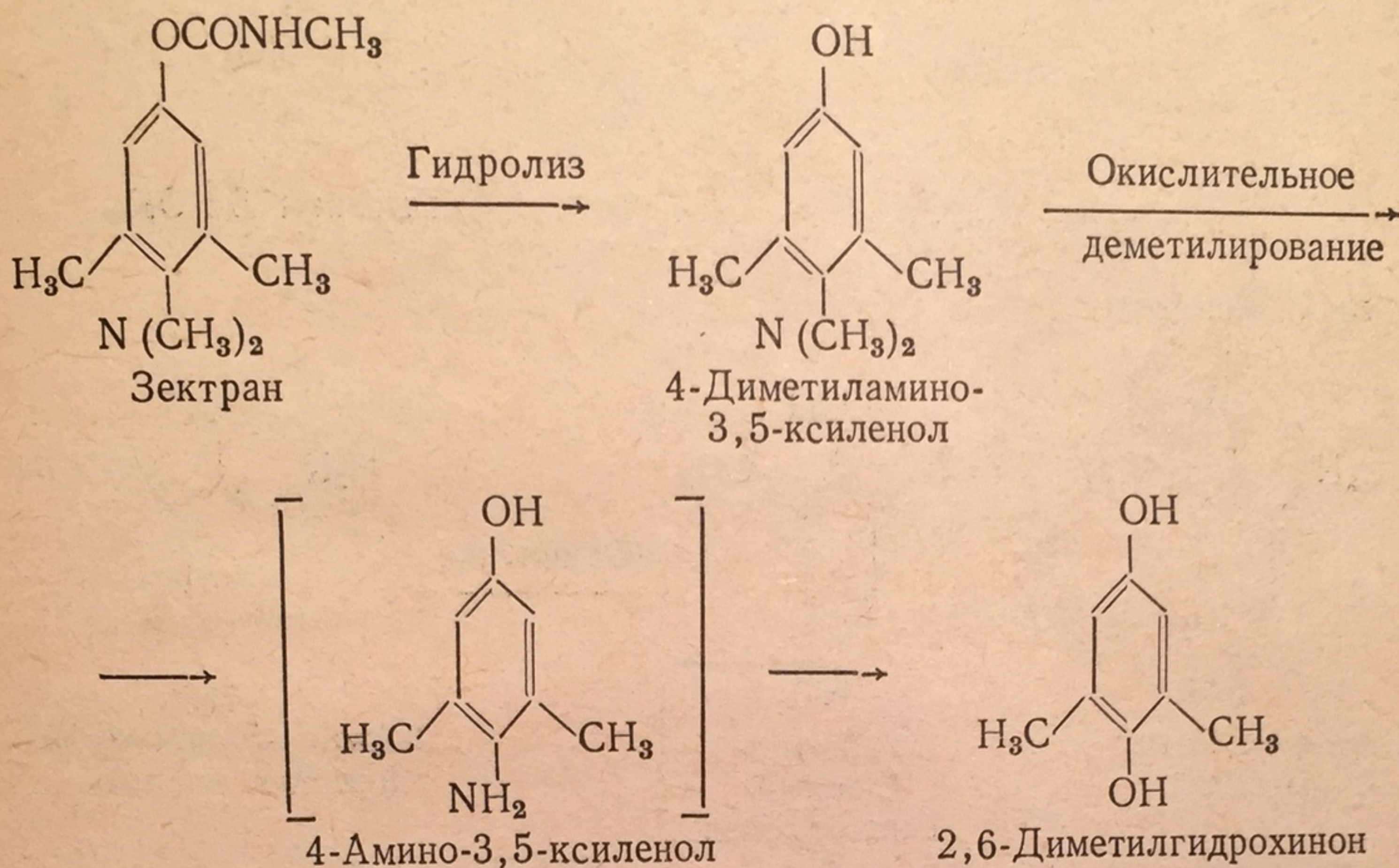
Исследования различий в путях дезинтоксикации у насекомых и млекопитающих могут позволить синтезировать значительно большее число карбаматов с избирательной токсичностью.

Севин (карбарил) (1-нафтил-N-метилкарбамат). Севин — контактный инсектицид со слабой системной активностью, малотоксичен для млекопитающих (LD_{50} при пероральном введении крысам — 0,5 г/кг; LD_{50} при введении через кожу кроликам — 2 г/кг). Севин (меченный C^{14}) метаболизируется у насекомых, крыс и *in vitro* микросомальными препаратами печени мышей, крыс и кроликов путем ароматического гидроксирования, N-метил-гидроксирования, гидролиза карбамильной группировки и конъюгации. При метаболизме микросомами печени крыс в качестве метаболитов были обнаружены 4-окси-1-нафтилметилкарбамат (6,1%), 5-окси-1-нафтилметилкарбамат (1,3%), 5,6-дигидро-5,6-диокси-1-нафтилметилкарбамат (3,8%), 1-нафтил-N-оксиметилкарбамат (11,7%), 1-окси-5,6-дигидро-5,6-диокси-нафталин (1,5%) и 1-нафтол (5,8%)^(105, 158a, 216a).



Зектран (4-диметиламино-3,5-ксилилметилкарбамат). Зектран широко применяется для борьбы с моллюсками и членистоногими вредителями; он также очень эффективен против куколок бабочек. Это соединение (меченное C¹⁴) метаболизируется у собак путем гидролиза в 4-диметиламино-3,5-ксиленол, который выделяется в мочу (88% дозы) в основном в виде конъюгатов. Происходит также деметилирование 4-диметил-

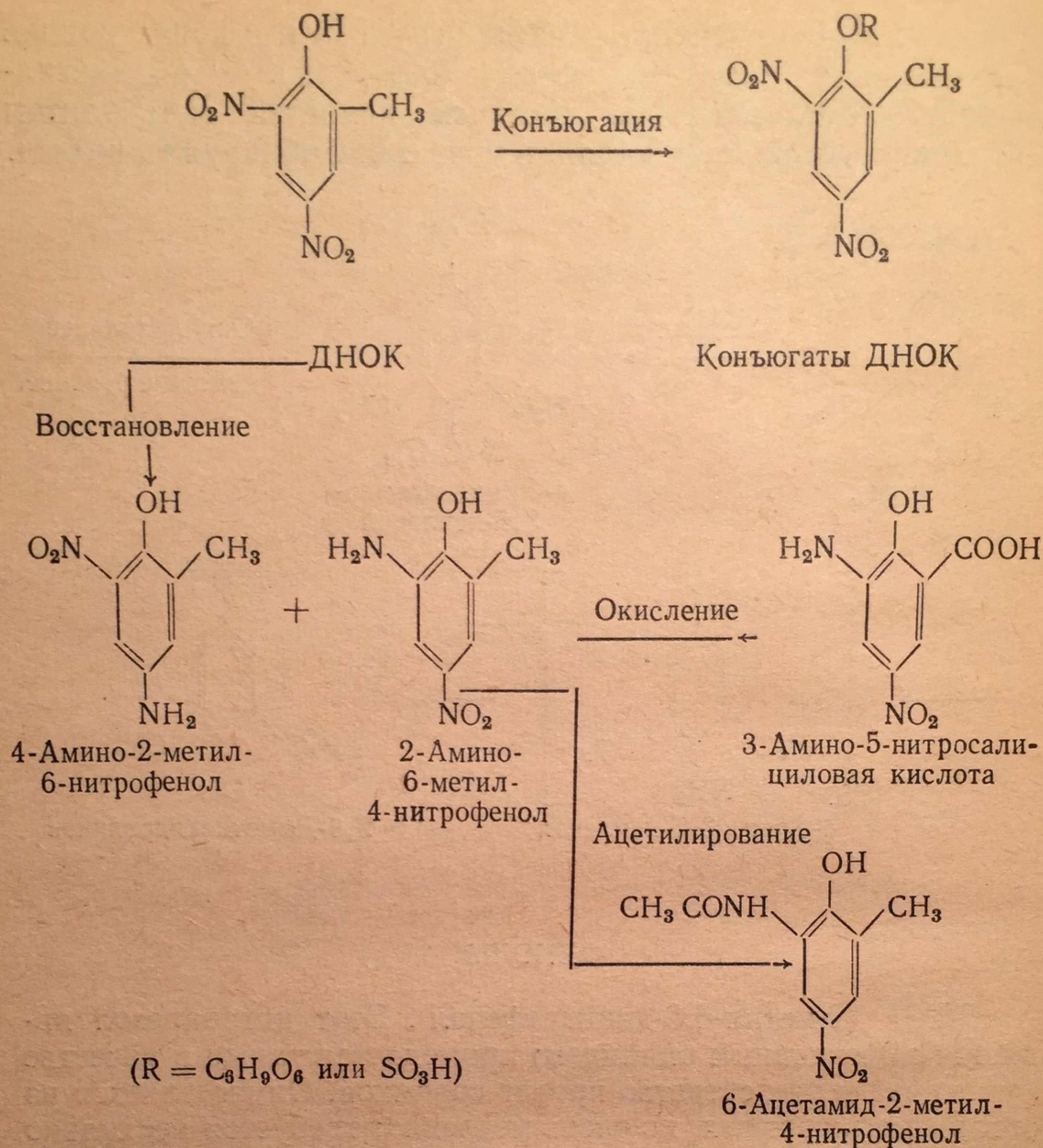
аминогруппы с замещением 4-аминогруппы, и в конце концов образуется 2,6-диметилгидрохинон (5% дозы).⁽³⁴⁶⁾ 4-Диметил-амино-3,5-диметилкатехол, который является метаболитом зектрана у растений брокколи, в моче собак обнаружен не был.



ФЕНОЛЫ

ДНОК (2-метил-4,6-динитрофенол). Этот нитрокрезол является эффективным овицидом; применяется также в качестве фунгицида и как средство против сорняков. Он выделяется из организма животных, но очень медленно; требуется несколько недель, чтобы он полностью исчез из крови. У кроликов основным метаболитом ДНОК является конъюгированный 6-ацетамидо-2-метил-4-нитрофенол (12% дозы) — продукт истинной дезинтоксикации, так как он почти в 20 раз менее токсичен, чем ДНОК. Другими продуктами выделения являются свободный ДНОК (5%), конъюгированный ДНОК (1%), 3-амино-5-нитросалициловая кислота (следы) и 4-амино-2-метил-6-нитрофенол (следы).

Пентахлорфенол. Этот фенол и его натриевая соль применяются как моллюскициды, фунгициды и как средство для защиты деревьев. Он является довольно сильной кислотой (pK_a 5,3) и, подобно другим высококислым фенолам, не образует сульфатных или глюкуронидных конъюгатов, а выделяется у животных в неизмененном состоянии.

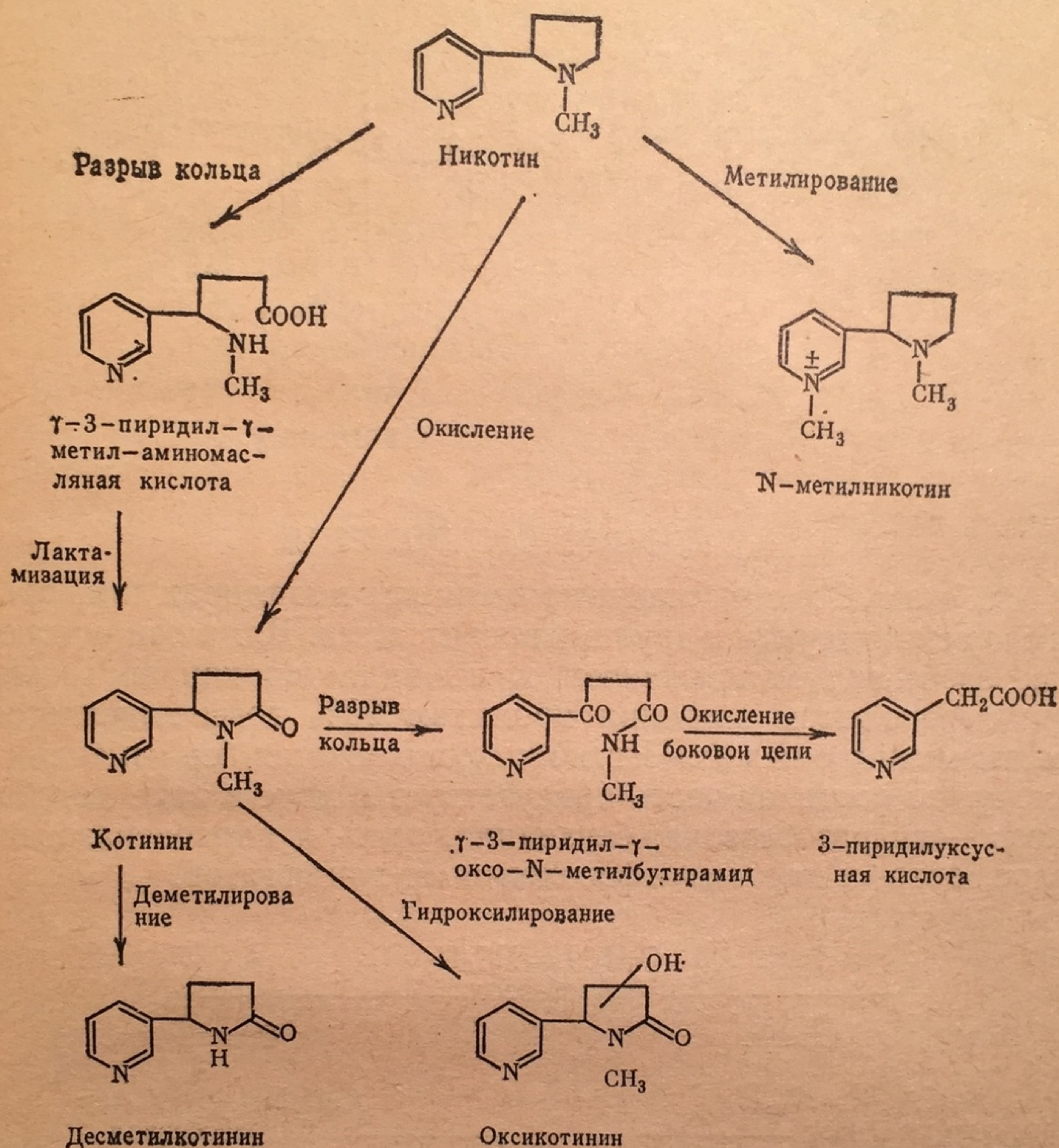


ПРИРОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Никотин. Это быстродействующий контактный инсектицид, который, несмотря на появление синтетических инсектицидов, все еще широко применяется для борьбы с тлей. Никотин — относительно безопасный инсектицид вследствие его небольшой устойчивости (даже в форме солей); он совершенно отсутствует в пищевых продуктах. Токсичность никотина для млекопитающих высокая; LD₅₀, введенная перорально, колеблется в зависимости от вида от 2 до 10 мг/кг.

Никотин (меченный C¹⁴) метаболизируется у собак, крыс и мышей посредством окисления, N-деметиличивания, разрыва

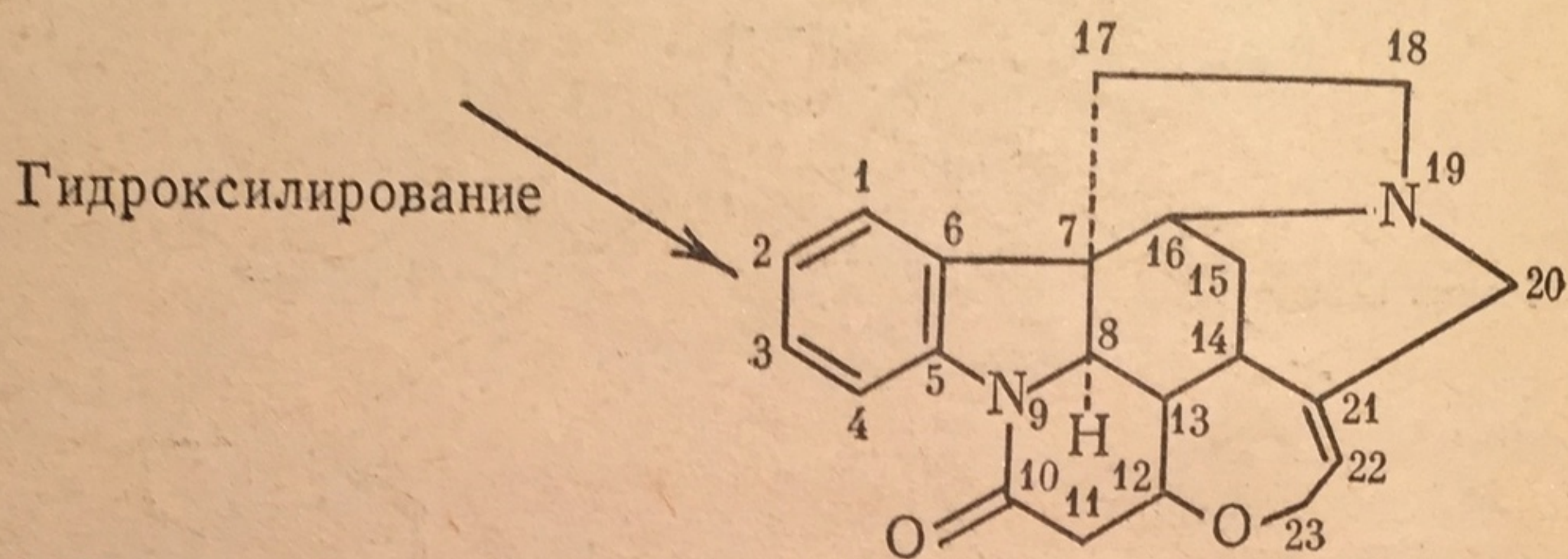
пирролидинового кольца и N-метилирования пиридинового кольца⁽¹⁵⁴⁾. Большинство метаболитов выделяется с мочой и обнаруживается в моче людей после курения табака или случайного потребления никотина.



Стрихнин. Этот алкалоид широко применяется как родентицид, а также для борьбы со многими другими животными-вредителями, например против эму в Австралии. Он более токсичен для самок, нежели для самцов крыс, при подкожном или внутрибрюшинном введении (подкожная LD₅₀ для самцов 4,0 мг/кг, для самок 1,8 мг/кг). Это различие объясняют более высокой скоростью метаболизма микросомами печени самцов⁽¹⁹⁷⁾.

Стрихнин дезинтоксицируется у некоторых видов млекопитающих системой микросомальных ферментов печени, тре-

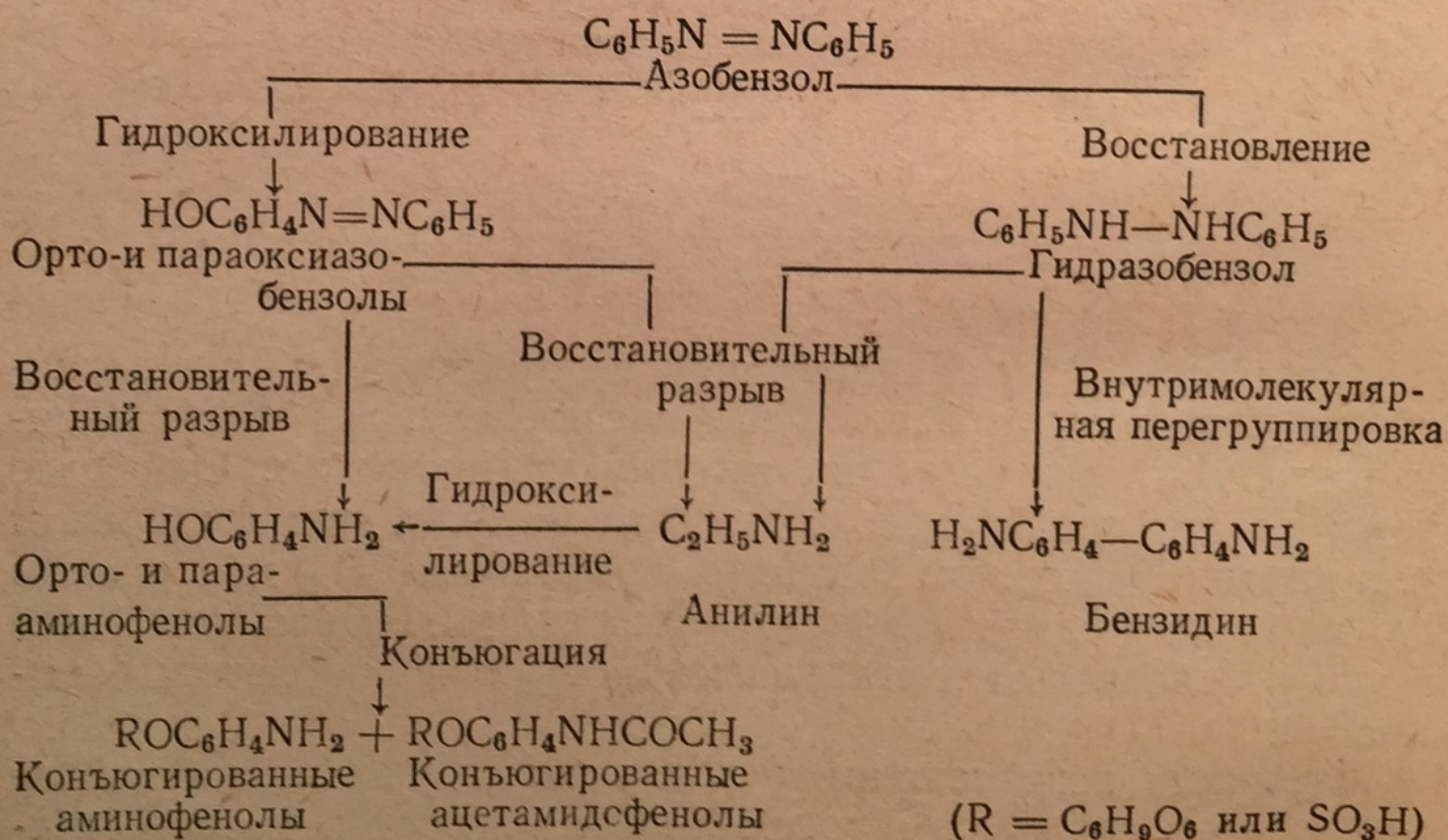
бующей НАДФН₂ и О₂, а в печени кролика он превращается в четыре метаболита, один из которых является 2-оксистрихнином⁽³²²⁾. У *Streptomyces* и других микроорганизмов он метаболизируется путем окисления в N-оксид стрихнина⁽¹⁸⁾.



Стрихнин

ПРОЧИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Азобензол. Это соединение применяется в теплицах для борьбы с красным пауком и другими вредителями. Для млекопитающих азобензол малотоксичен и не является канцерогеном. При пероральном введении кроликам 30% дозы выделяется без изменения с калом. Частично он выделяется без изменения в мочу, но основная часть присутствует в моче в виде метаболитов — гидразобензола, бензидина, орто- и параоксиазобензолов, орто- и парааминофенолов и их конъюгатов.



2,4-Дихлорфеноксиуксусная кислота (2,4-D). Феноксиуксусные кислоты являются относительно сильными кислотами ($pK_a \approx 3$) и быстро выделяются с мочой в неизмененном виде у большинства животных. 2,4-Дихлорфеноксиуксусная кислота широко применяется как гербицид и может попадать в фураж скота. Овцы могут переносить большие дозы 2,4-D, и за 24 часа у них выделяется в неизмененном виде более 90% пероральной дозы (4 мг/кг). Употребляемые в пищу ткани овец не содержат значительных количеств 2,4-D⁽⁶⁰⁾. В противоположность этому у растений 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота метаболизируется путем конъюгации и своеобразного способа гидроксилирования кольца, который включает смещение одного из атомов Cl (см. главу 7, стр. 45).

Фторуксусная кислота. Фторуксусная кислота и фторацетамид — высокотоксичные вещества для большинства видов животных, за исключением лягушек и жаб. Хотя эти вещества являются эффективными родентицидами, их высокая токсичность для человека и домашних животных и отсутствие противоядия делают их применение опасным. Эти соединения характеризуются латентным периодом в несколько часов до появления симптомов отравления. Это происходит потому, что фторуксусная кислота сама не токсична, но превращается в токсичный метаболит — фторлимонную кислоту — путем ферментативного синтеза в организме животных, который протекает наряду с нормальным биосинтезом лимонной кислоты. Этот процесс известен как «летальный синтез». Токсичный метаболит (фторлимонная кислота) является специфическим ингибитором фермента аконитазы и блокирует цикл трикарбоновых кислот, тем самым уменьшая снабжение энергией и вызывая нарушение деятельности клеток и смерть⁽²⁵⁸⁾.

Л и т е р а т у р а

- Casida J. E.* Esterase inhibitors as pesticides. *Science*. N. Y., 1964, 146, 1011—1017.
- Marth E. H.* Residues and some effects of chlorinated hydrocarbon insecticides in biological material. *Residue Reviews*, 1965, 9, 1—89.
- West T. F. a. Hardy J. E.* Chemical Control of Insects, 2nd edition. Chapman and Hall. London, 1961.

Глава 12

ПРОМЫШЛЕННЫЕ ХИМИКАТЫ

Большое количество и разнообразие органических химических соединений применяется в промышленности в качестве растворителей, топлива и промежуточных соединений в производстве детергентов, пластиков, красителей и красок, пестицидов, лекарств, косметических средств и других продуктов. Рабочие химической промышленности и многих смежных отраслей постоянно подвергаются токсическому воздействию этих веществ. У рабочих, например, развиваются рак мочевого пузыря при работе с β -нафтиламином и апластическая анемия — при контакте с бензолом. Однако в первой половине нашего столетия во многих промышленных странах было введено в действие законодательство, направленное на защиту рабочих от потенциальной токсической угрозы окружающей среды, что привело к значительному сокращению случаев отравления. Некоторые химические вещества абсолютно безопасны, однако для защиты рабочих все же необходимо соблюдение определенных правил промышленной гигиены, причем такие правила зависят от знания химии, токсикологии и метаболизма используемых соединений.

В этой главе рассматривается метаболизм некоторых из наиболее важных промышленных химикатов.

ХЛОРИРОВАННЫЕ АЛИФАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

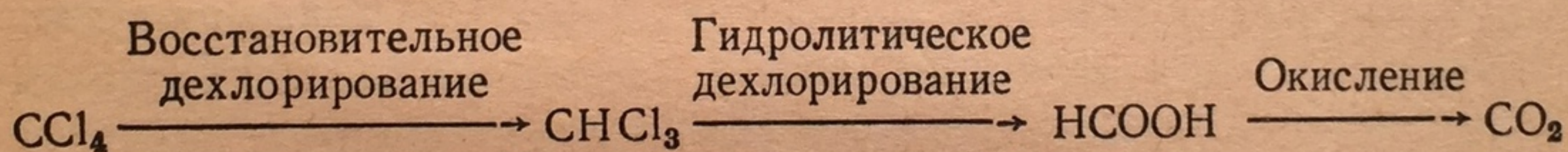
Хлорированные алифатические углеводороды являются важными промышленными растворителями, используемыми

для сухой чистки и обезжиривания, а также при производстве каучука и красок.

Четыреххлористый углерод. Этот растворитель оказывает токсическое воздействие на печень и почки, причем нередко сообщается о смертельных случаях отравления. В печени наблюдаются жировая инфильтрация и некроз с повреждением компонентов клеток и потерей пиридиновых нуклеотидов⁽³³⁴⁾. Эта некрогенная активность четыреххлористого углерода обусловлена, по-видимому, повреждением эндоплазматического ретикулума, лизосом^(348b) и других клеточных компонентов в результате переоисления липидов, происходящего вследствие образования свободнорадикальных метаболитов четыреххлористого углерода^(304b).

У крыс C^{14} -четыреххлористый углерод выделяется в основном без изменения с выдыхаемым воздухом (85% дозы за 18 часов) и в небольшой степени метаболизируется с образованием CO_2 (1%) ферментами печени и почек. C^{14} также присутствует в мочевины и карбонатах мочи. Четыреххлористый углерод частично превращается в хлороформ как *in vivo*, так и *in vitro*, однако никакие другие хлорметановые производные не были обнаружены в качестве метаболитов⁽²⁵⁶⁾.

Хлороформ. C^{14} -Хлороформ выделяется у крыс в основном без изменения, а метаболическое превращение в CO_2 происходит лишь в небольшой степени (4%)⁽²⁵⁶⁾. Метаболическое дехлорирование CCl_4 и $CHCl_3$ может происходить следующим образом:



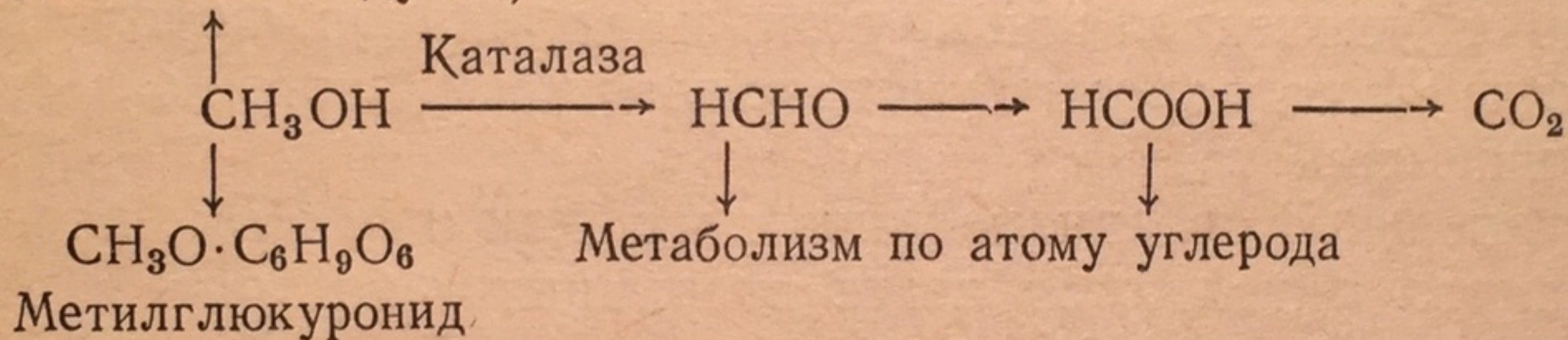
Тетрахлорэтилен ($CCl_2=CCl_2$). Cl^{36} -тетрахлорэтилен, вводимый перорально крысам, в основном выделяется без изменения с выдыхаемым воздухом (98% дозы за два дня) и метаболизируется лишь в небольшой степени с образованием трихлоруксусной кислоты (2%), которая выделяется с мочой⁽⁸⁸⁾.

Трихлорэтилен (трилен, $CCl_2=CHCl$). Трихлорэтилен применяется как анестезирующее средство. При введении крысам Cl^{36} -трихлорэтилен выделяется в основном без изменения с выдыхаемым воздухом (70—85% дозы) и в виде трихлоруксусной кислоты (1—5%) и трихлорэтанола (10—15%) с мочой. Удельная радиоактивность метаболитов (трихлоруксусной кислоты и трихлорэтанола) указывает, что они образуются из

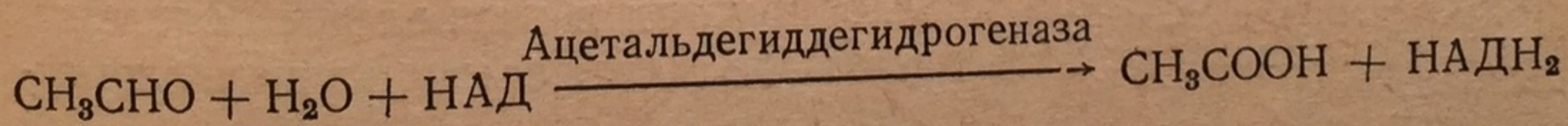
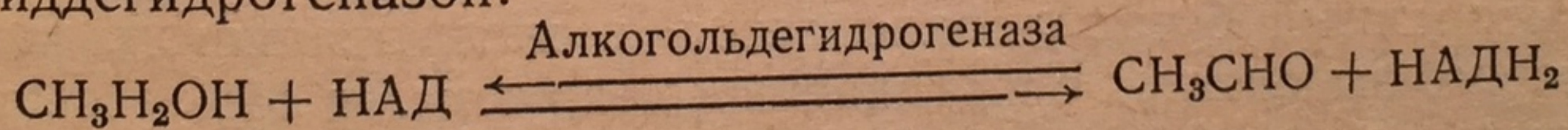
дня выделяется в виде двуокиси углерода (65% дозы) и неизменного метанола (14%) в выдыхаемый воздух и в виде солей или эфиров муравьиной кислоты (3%) и метанола (3%) с мочой. Помимо этого основного пути метаболизма, метанол также метаболизируется по атому углерода с образованием метиловой группы холина и др. У кроликов это может приводить к выделению с мочой небольшого количества метилглюкуронида.

Окисление метанола происходит, по-видимому, посредством сопряженных реакций перекисного окисления, катализируемых каталазой печени⁽³¹⁵⁾, и у крыс оно протекает значительно медленнее (25 мг/кг/час), чем окисление этанола (175 мг/кг/час). Одновременное введение этанола с метанолом уменьшает скорость окисления последнего на 50%, а также уменьшает токсичность метанола.

Неизмененный (с мочой
и выдыхаемым воздухом)



Этанол. Этиловый спирт быстро окисляется в двуокись углерода в печени, почках и других тканях, исключая мозг. Окисление происходит в две стадии: сначала в уксусный альдегид (обратимая реакция, катализируемая алкогольдегидрогеназой в присутствии НАД) и затем в уксусную кислоту — практически необратимая реакция, катализируемая ацетальдегиддегидрогеназой.



Этанол может, кроме того, окисляться путем перекисного окисления, катализируемого каталазой.

Хотя этанол метаболизируется в основном с образованием уксусной кислоты до участия в других метаболических реак-

циях⁽²⁸³⁾, первоначальный продукт окисления — уксусный альдегид — может подвергаться конденсации с α -кетоглутаровой кислотой в тканевых гомогенатах крыс с образованием 4-кето-5-оксикапроновой кислоты^(344a).

Окисление уксусного альдегида в уксусную кислоту ингибируется диэтилтиурамдисульфидом (антабус), цианамидом и другими веществами. Антабус применяется при лечении алкоголизма и приводит к накоплению уксусного альдегида, вызывающего чувство отвращения.

Небольшая часть этанола (2—10%) выделяется без изменения с мочой и выдыхаемым воздухом, а у кроликов, кроме того, небольшое количество выделяется с мочой в виде этилглюкуронида.

Пропано́лы. Нормальный пропанол быстро окисляется в пропионовую кислоту и затем в двуокись углерода. У кроликов следы глюкуронидного конъюгата этого спирта выделяются с мочой.

Изопропанол окисляется с образованием уксусной кислоты медленнее, чем этанол или нормальный пропанол, а около 10% дозы выделяется у кроликов в виде глюкуронидного конъюгата изопропанола.

Бутано́лы. В организме животного, как и *in vitro*, первичные спирты окисляются легче вторичных, которые в свою очередь окисляются легче третичных спиртов. Конъюгация спирта с глюкуроновой кислотой увеличивается в следующем порядке: первичный < вторичный < третичный. Эта структура метаболизма хорошо иллюстрируется на примере бутанолов.

Первичные бутано́лы (нормальные и изо-) быстро окисляются *in vivo*, по-видимому, через масляные кислоты, и в моче появляются лишь следы (2—4%) спиртовых глюкуронидов.

Вторичный бутанол окисляется в метилэтилкетон, часть которого выделяется с выдыхаемым воздухом, а 14% дозы выделяется с мочой в виде спиртового глюкуронида.

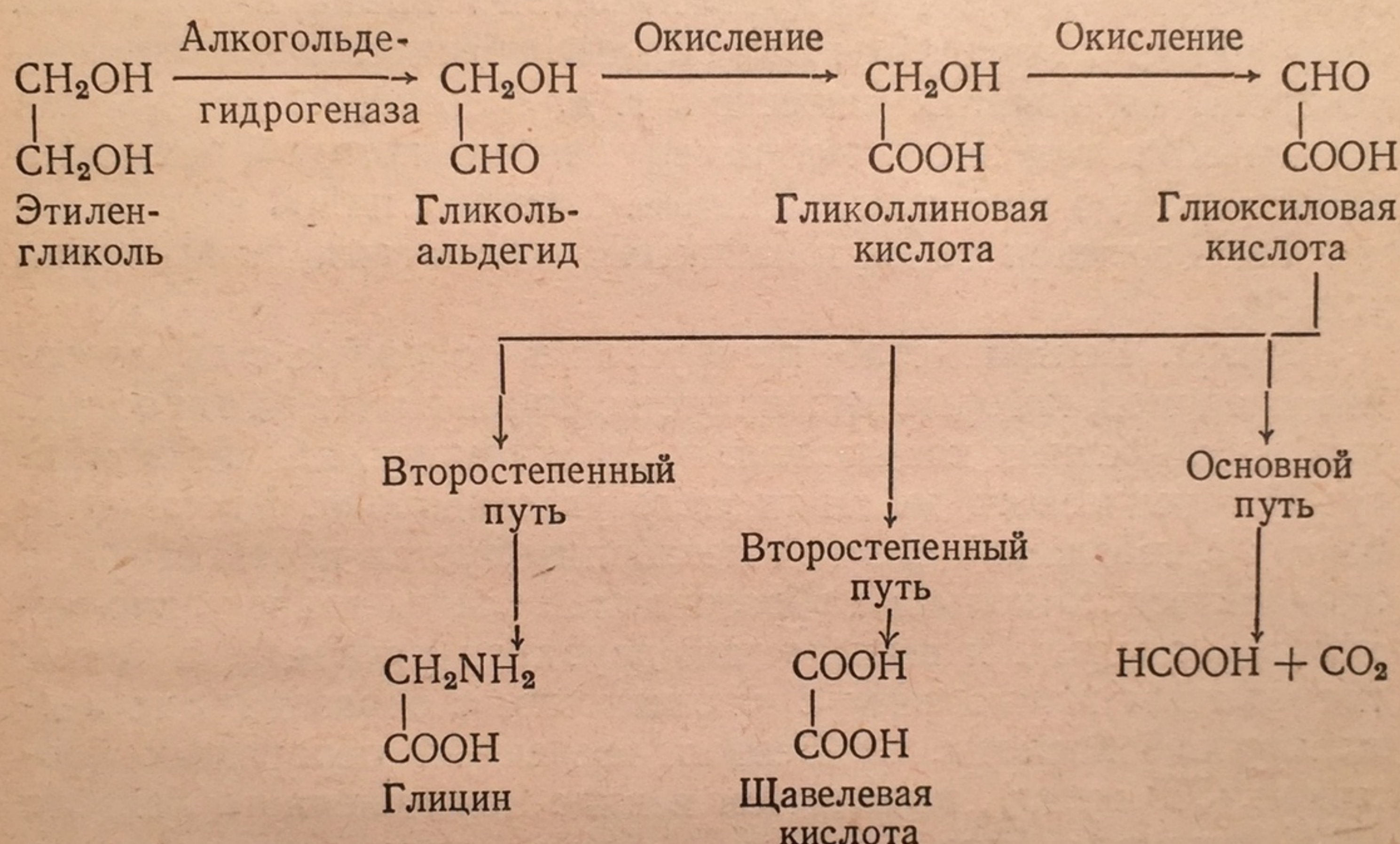
Третичный бутанол конъюгируется в наибольшей степени, и у кроликов около 24% дозы выделяется с мочой в виде глюкуронида.

ГЛИКОЛИ

Гликоли и их эфиры (целлозольвы) широко применяются в качестве промышленных растворителей и смазок. Этиленгликоль используется также в антифризных смесях для ох-

лаждающих систем автомобилей. Имеются частые примеры случайного отравления этиленгликолем, иногда со смертельным исходом.

Этиленгликоль (этан-1,2-диол). У кроликов основным конечным продуктом метаболизма (C^{14}_2)-этиленгликоля является выдыхаемая двуокись углерода (60% дозы за 3 дня), а метаболитами, выделяющимися с мочой, являются неизмененный этиленгликоль (10%) и щавелевая кислота (0,1%)⁽¹³⁹⁾. Этиленгликоль окисляется алкогольдегидрогеназой печени⁽³³⁵⁾, а гликольальдегид, гликоллиновая и глиоксиловая кислоты являются промежуточными продуктами при превращении в двуокись углерода⁽¹³⁹⁾.



Степень метаболизма этиленгликоля с образованием щавелевой кислоты меняется в зависимости от дозы и от вида животных и является наивысшей у кошек, для которых этиленгликоль наиболее токсичен (стр. 144). Токсическое действие этиленгликоля происходит вследствие повреждения почек, вызываемого отложением оксалатов в почечных канальцах.

Пропиленгликоль (пропан-1,2-диол). Пропиленгликоль не является чужеродным соединением и обычно имеется в организме животного. В промышленности он применяется как растворитель, метаболизируется с образованием молочной ки-

слоты и промежуточных продуктов, превращающихся далее в ацетаты и формиаты.

Диэтиленгликоль ($\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Этот гликоль менее токсичен, чем этиленгликоль, хотя при его метаболизме с мочой также выделяются оксалаты.

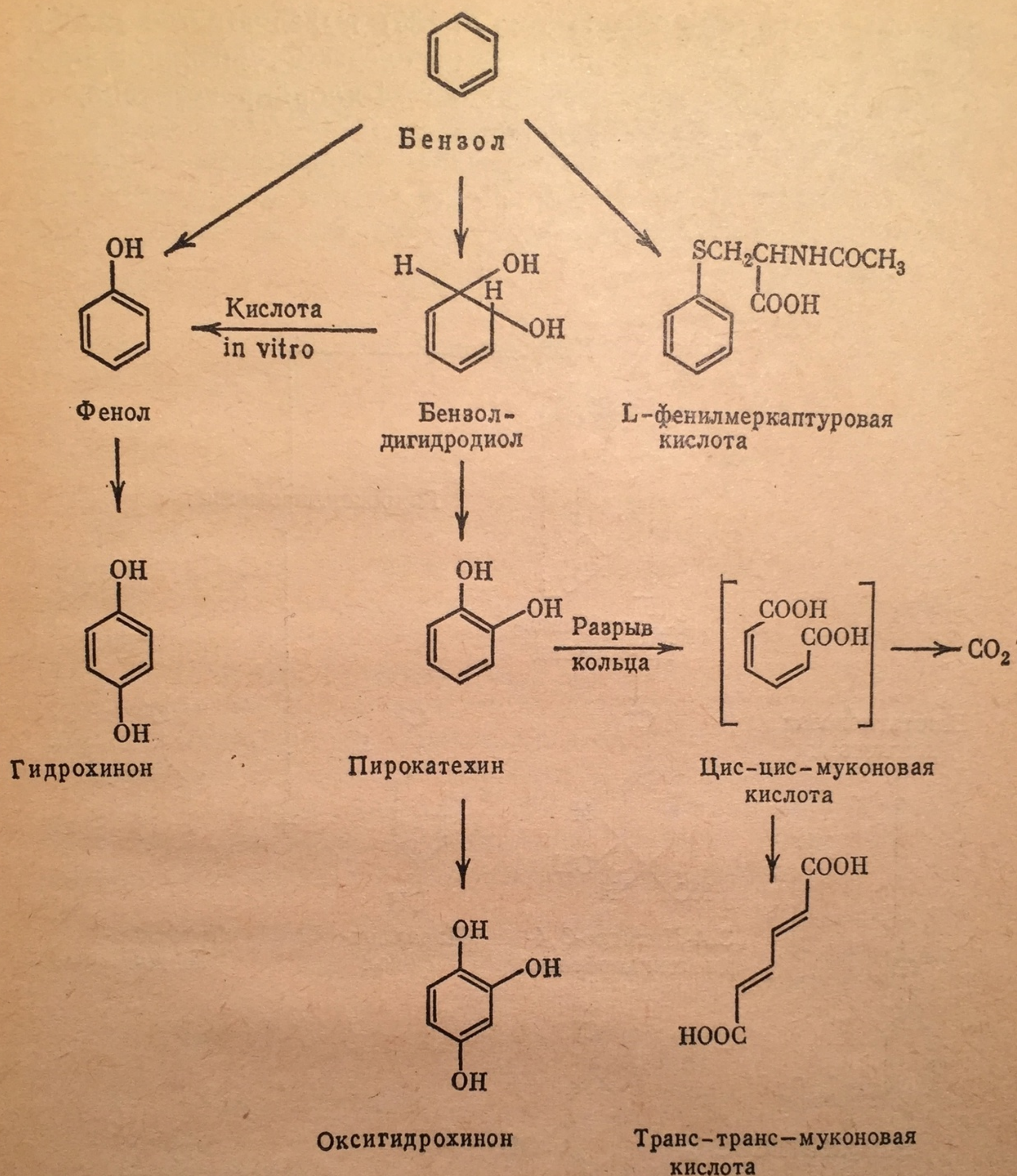
Полиэтиленгликоли. Это полиэферы с длинной цепью, и они относительно нетоксичны. Большинство из этих соединений, особенно с большой молекулярной массой, по-видимому, не метаболизируется, а выделяется без изменений.

АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

Ароматические углеводороды широко применяются в промышленности в качестве растворителей и топлива, а также как промежуточные продукты при синтезе красителей, пластиков, лекарств, взрывчатых веществ и т. д. Некоторые соединения чрезвычайно токсичны, например бензол, который вызывает апластическую анемию и для промышленных целей вполне может быть заменен менее токсичными гомологами, такими, как толуол.

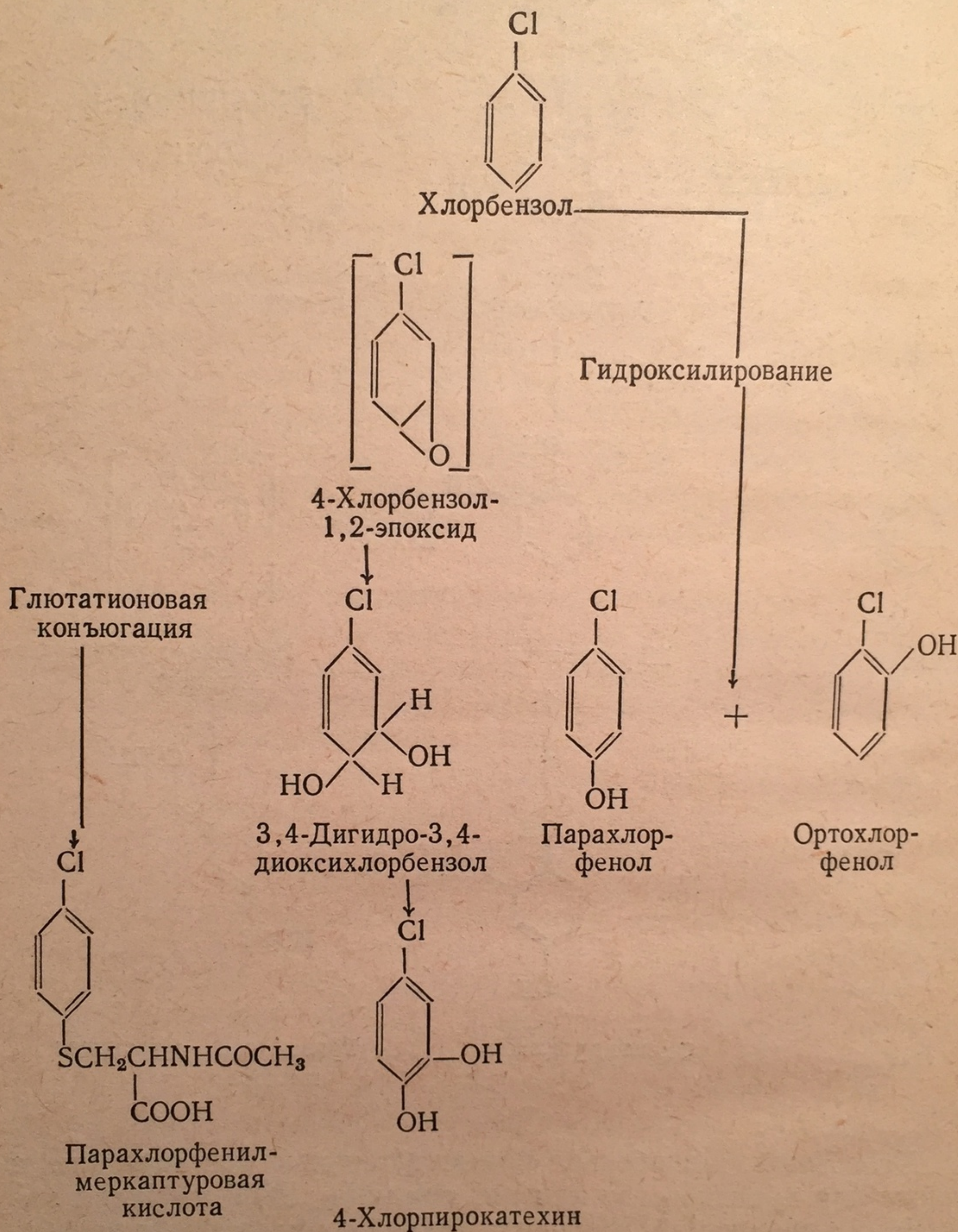
Бензол. Бензол метаболизируется в основном с образованием фенолов, которые выделяются с мочой в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов и, по-видимому, являются причиной токсического действия этого углеводорода. Кроме того, бензол в небольшой степени метаболизируется путем разрыва ароматического кольца с образованием следов транс-транс-муконовой кислоты и выдыхаемой двуокиси углерода, а также посредством конъюгации с глутатионом с образованием меркаптуровой кислоты. C^{14} -Бензол, введенный перорально кроликам (500 мг/кг), выделяется в виде неизмененного бензола (40% дозы) и двуокиси углерода (1,5%) с выдыхаемым воздухом, а в виде фенола (24%), гидрохинона (5%), пирокатехина (2%), оксигидрохинона (0,3%), L-фенилмеркаптуровой кислоты (0,5%) и транс-транс-муконовой кислоты (1,3%) — с мочой. Количество бензола, выделяемого без изменения с выдыхаемым воздухом, зависит от дозы и достигает 70% при дозе 1 г/кг. При очень высокой дозе следы неизмененного бензола появляются, кроме того, в моче.

В моче кроликов был также обнаружен глюкуронид транс-1,2-дигидро-1,2-диоксибензола, который является предшественником как фенолов *in vitro*, так и пирокатехина *in vivo*⁽²⁸⁵⁾. Поэтому метаболизм бензола может включать первоначальное образование 1,2-эпоксида (стр. 50), однако основными путями метаболизма являются следующие:



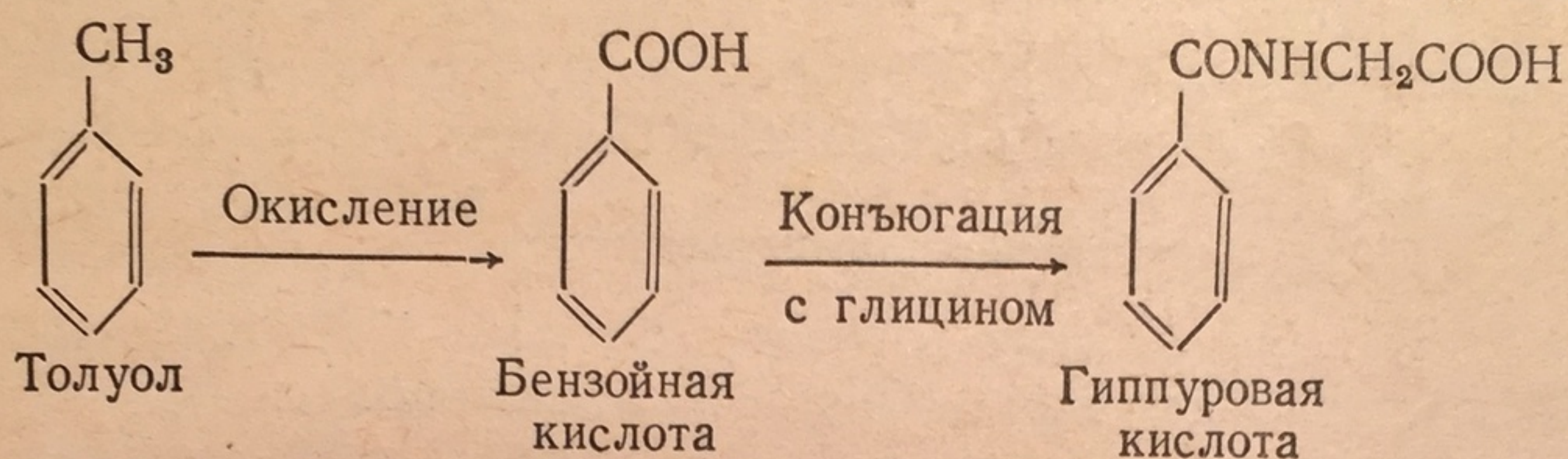
Хлорбензол. Хлорбензол применяется как растворитель, а также для производства фенола, анилина, ДДТ и других химических соединений. В отличие от бензола хлорбензол метаболизируется преимущественно с образованием меркаптуровой кислоты и производного пирокатехина. При пероральном введении кроликам около 25% дозы выделяется без изменения с выдыхаемым воздухом, а параклорфенилмеркаптуровая кислота (25%) и конъюгаты 4-хлорпирокатехина (30%), параклор-

фенола (2%) и ортохлорфенола (0,1%) выделяются с мочой. Кроме того, из мочи были выделены следы 3,4-дигидро-3,4-дихлорбензола, предшественника 4-хлорпирокатехина и, по-видимому, также параклорфенола.



Толуол. Этот ароматический углеводород значительно менее токсичен, чем бензол, вероятно, потому, что он метаболизируется окислением метильной группы с образованием бензойной кислоты, а не гидроксилированием с образованием фенолов. И у людей, и у кроликов 80% дозы толуола выделяет-

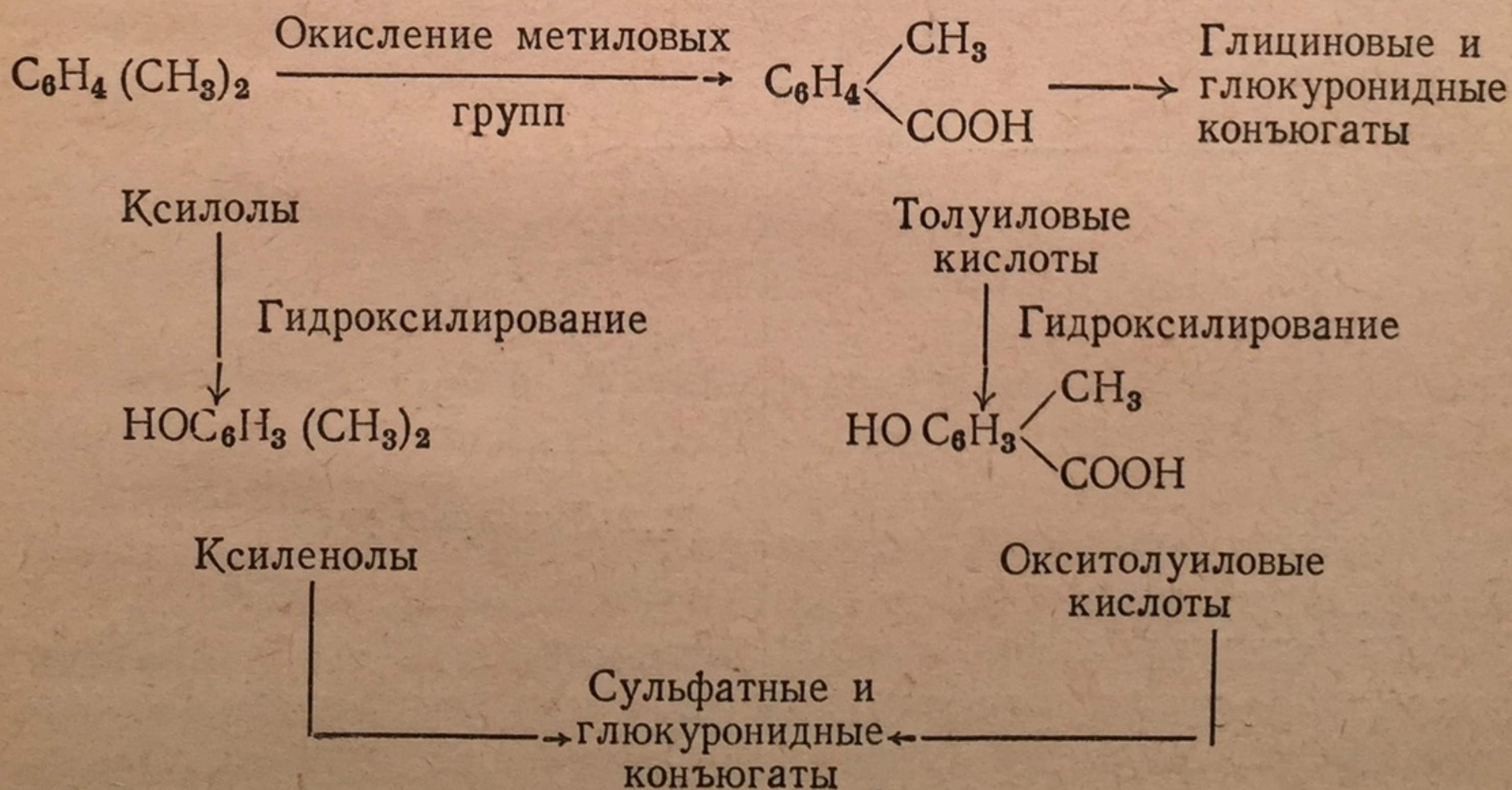
ся с мочой в виде гиппуровой кислоты, а остальная часть выделяется неизменной с выдыхаемым воздухом. Фенолы, меркаптуровые кислоты, глюкуронидные или сульфатные конъюгаты в виде метаболитов не были обнаружены. Однако следует отметить, что применяемый в промышленности толуол редко бывает чистым и часто содержит значительные количества бензола и других ароматических углеводородов в виде примесей.



Ксилолы. Смесь трех изомерных ксилолов, известная как ксилол, применяется в качестве растворителя, а параксилол является промежуточным продуктом в производстве терилена.

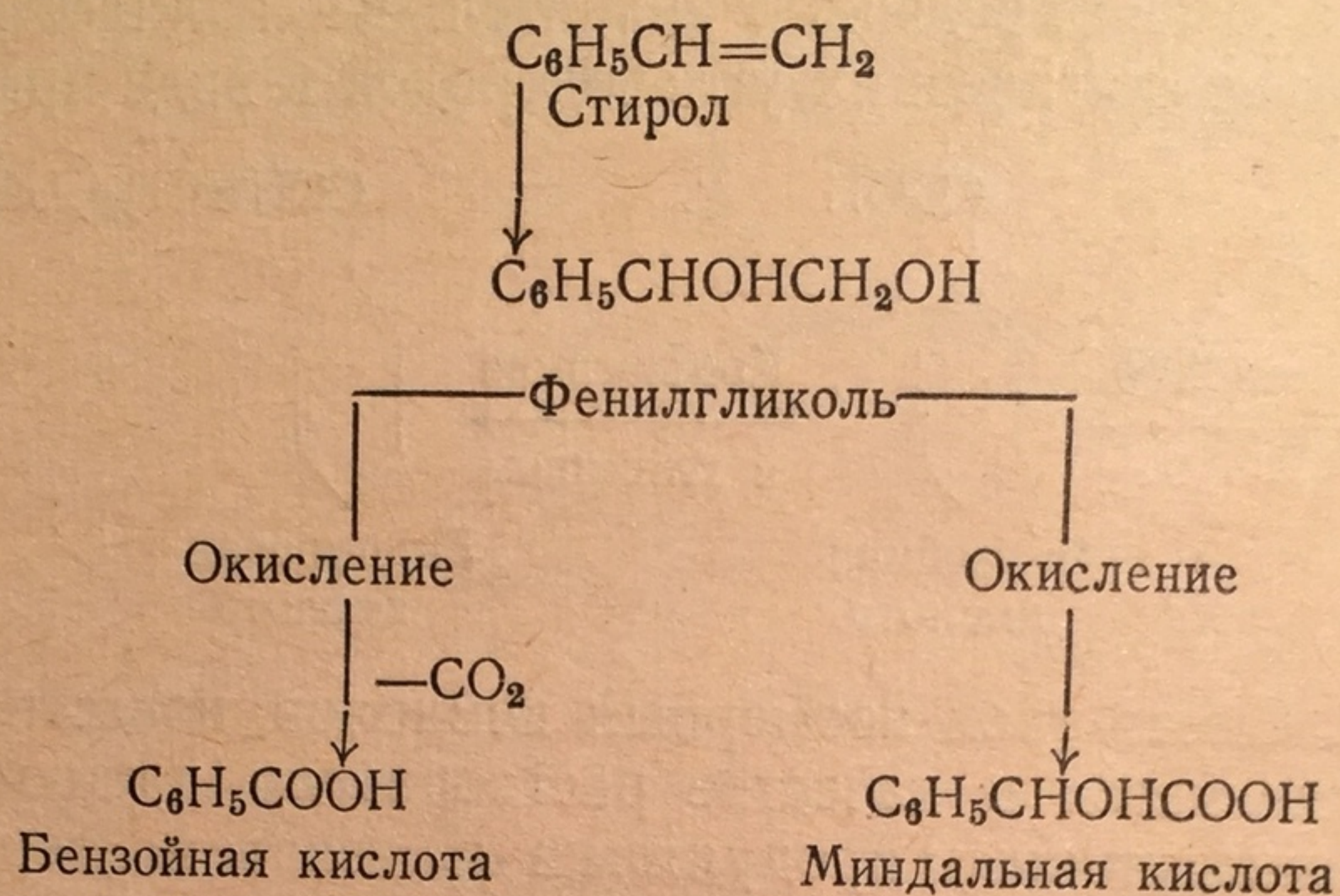
Ортоксилол у кроликов окисляется в ортотолуиловую кислоту (60% дозы), основная часть которой выделяется в виде сложноэфирного глюкуронида. Ортоксилол гидроксилируется также с образованием ксиленолов и окситолуиловой кислоты.

Мета- и пара-изомеры окисляются преимущественно в толуиловые кислоты (около 90% дозы), и они конъюгируются в основном с глицином. В небольшой степени происходит и гидроксилирование в соответствующие ксиленолы.

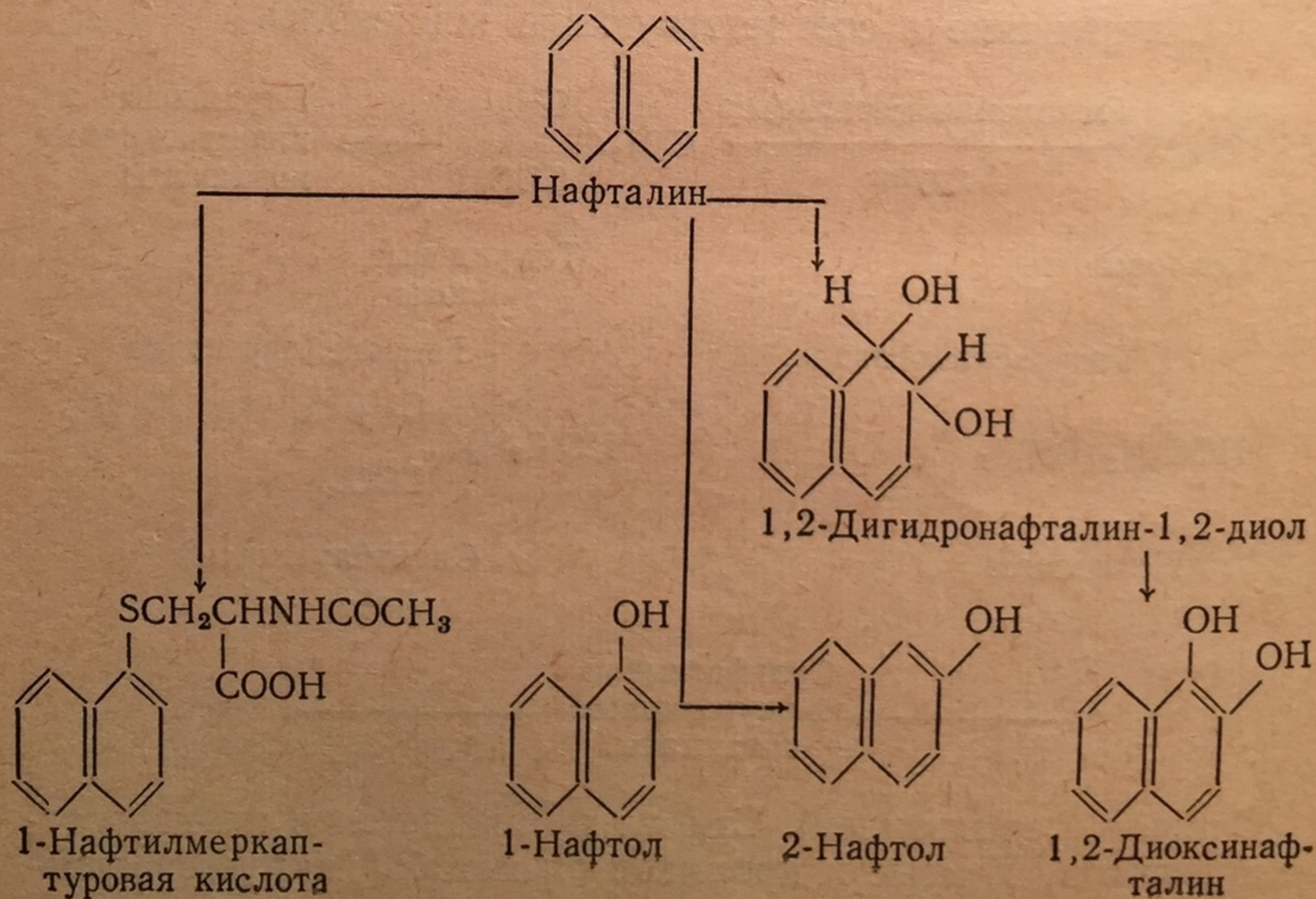


Стирол (фенилэтилен). Стирол применяется в производстве пластиков. У крыс и кроликов он метаболизируется глав-

ным образом в бензойную кислоту, которая выделяется с мочой в виде гиппуровой кислоты (40 % дозы) вместе с небольшими количествами фенилгликоля и миндальной кислоты. При введении крысам C^{14} -стирола двуокись углерода (12%) и неизмененный стирол (2,5%) выделяются с выдыхаемым воздухом.



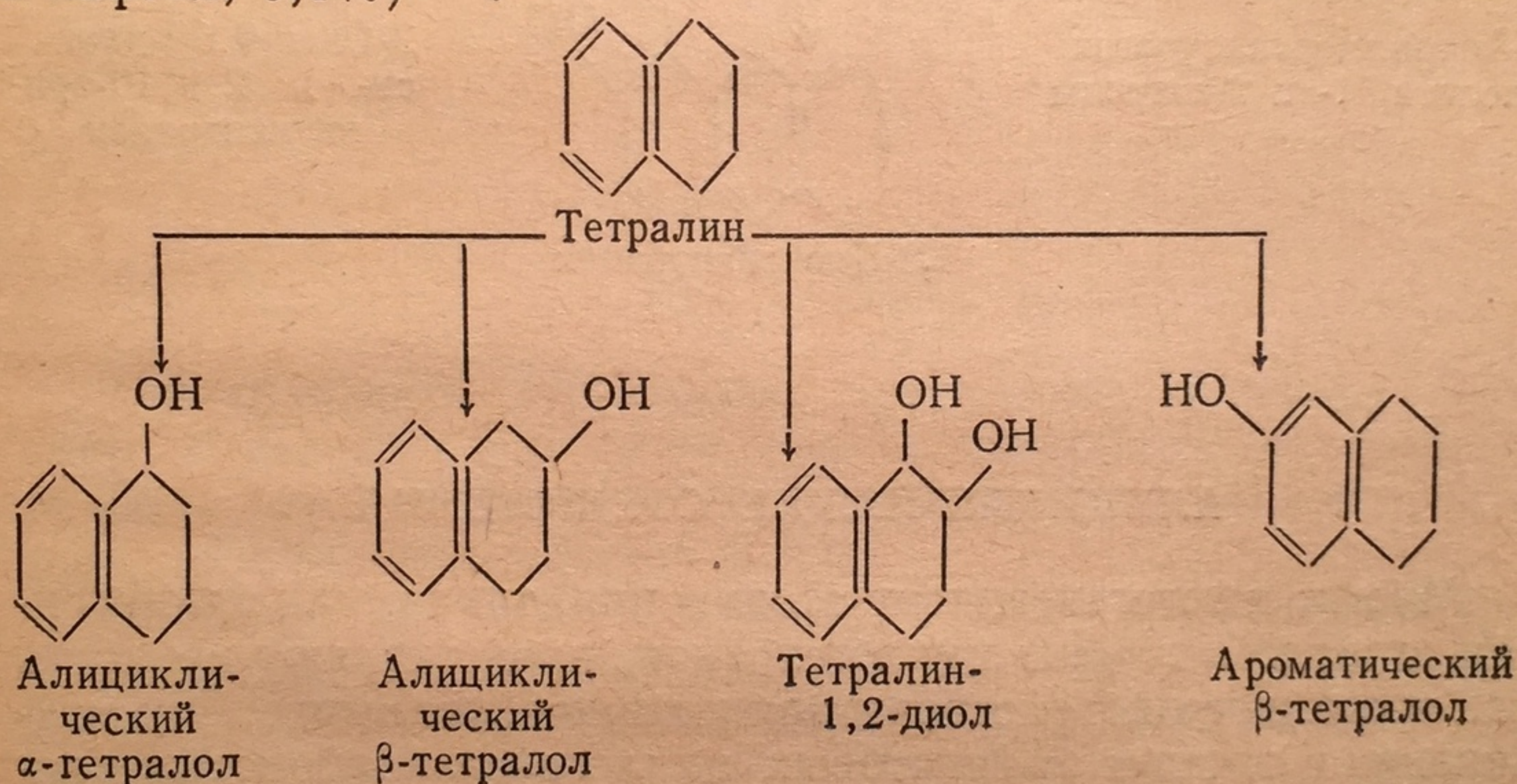
Нафталин. Нафталин широко применяется в производстве красителей, смол, пластиков и растворителей. Токсическое воздействие, проявляющееся в образовании катаракты глаз, обуславливается его метаболитом 1,2-диоксинафталином^(266a). Нафталин метаболизируется через 1,2-эпоксид с образованием



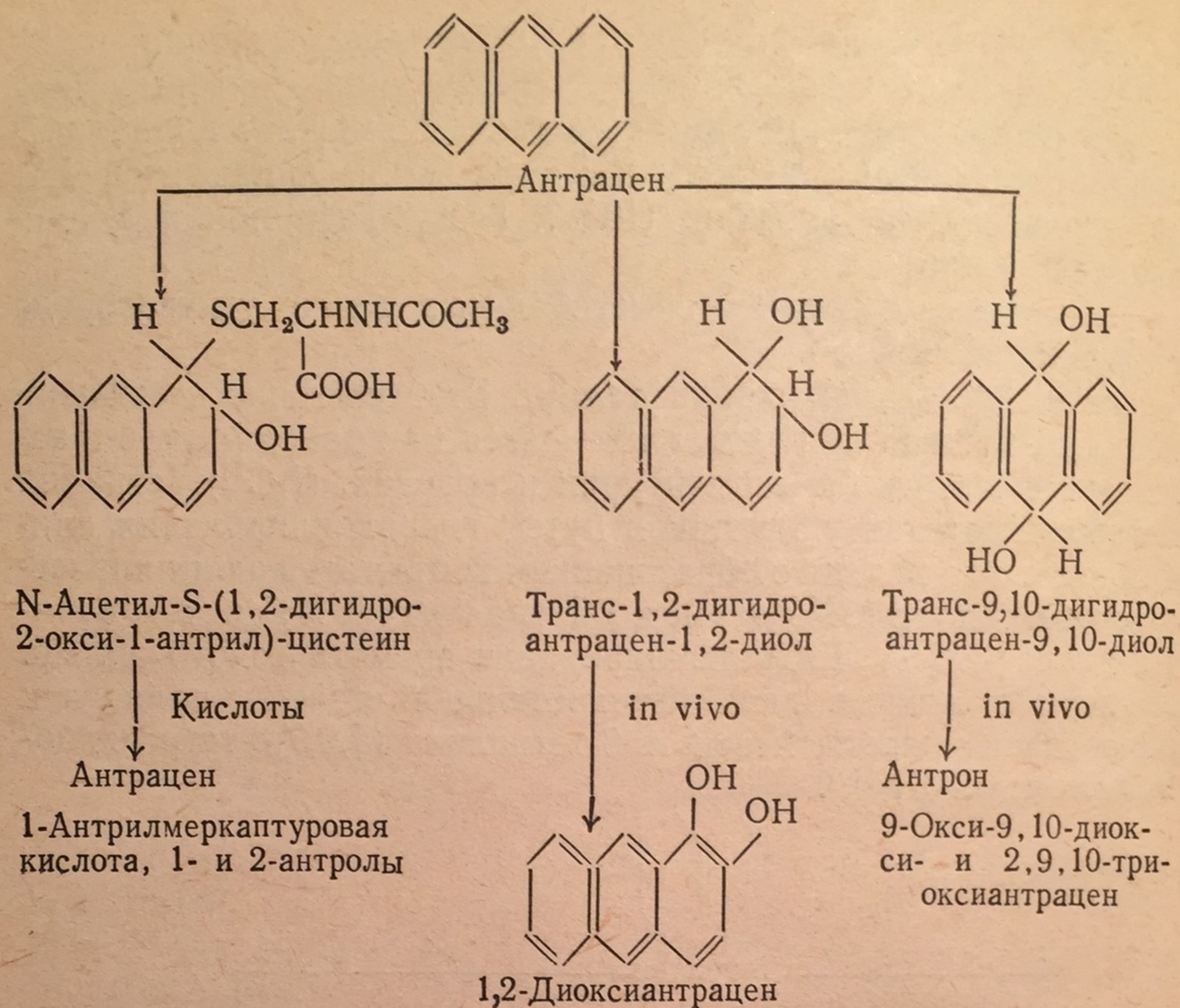
1,2-дигидронафталин-1,2-диола, 1,2-дигидро-1-нафтола и N-ацетил-S-(2-окси-1,2-дигидронафтил)-цистеина, которые после дальнейших превращений выделяются с мочой в виде 1-нафтилмеркаптуровой кислоты (15% дозы) и конъюгатов 1,2-дигидронафталин-1,2-диола (10%), 1- и 2-нафтолов и 1,2-диоксинафталина.

Возможные механизмы метаболизма этого углеводорода показаны на стр. 50.

Тетралин (тетрагидронафталин). Этот частично восстановленный нафталин широко применяется как растворитель и заменитель скипидара в политурах и красках. (1- C^{14})-Тетралин метаболизируется у кроликов путем гидроксилирования алициклического кольца с образованием конъюгатов алициклических α -тетралолов (60% дозы) и β -тетралолов (20%) и тетралин-1,2-диола (2,5%). Гидроксилирование ароматического кольца происходит лишь в очень незначительной степени, приводя к образованию ароматического β -тетралолола (5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтол, 0,1%)⁽¹¹⁸⁾.



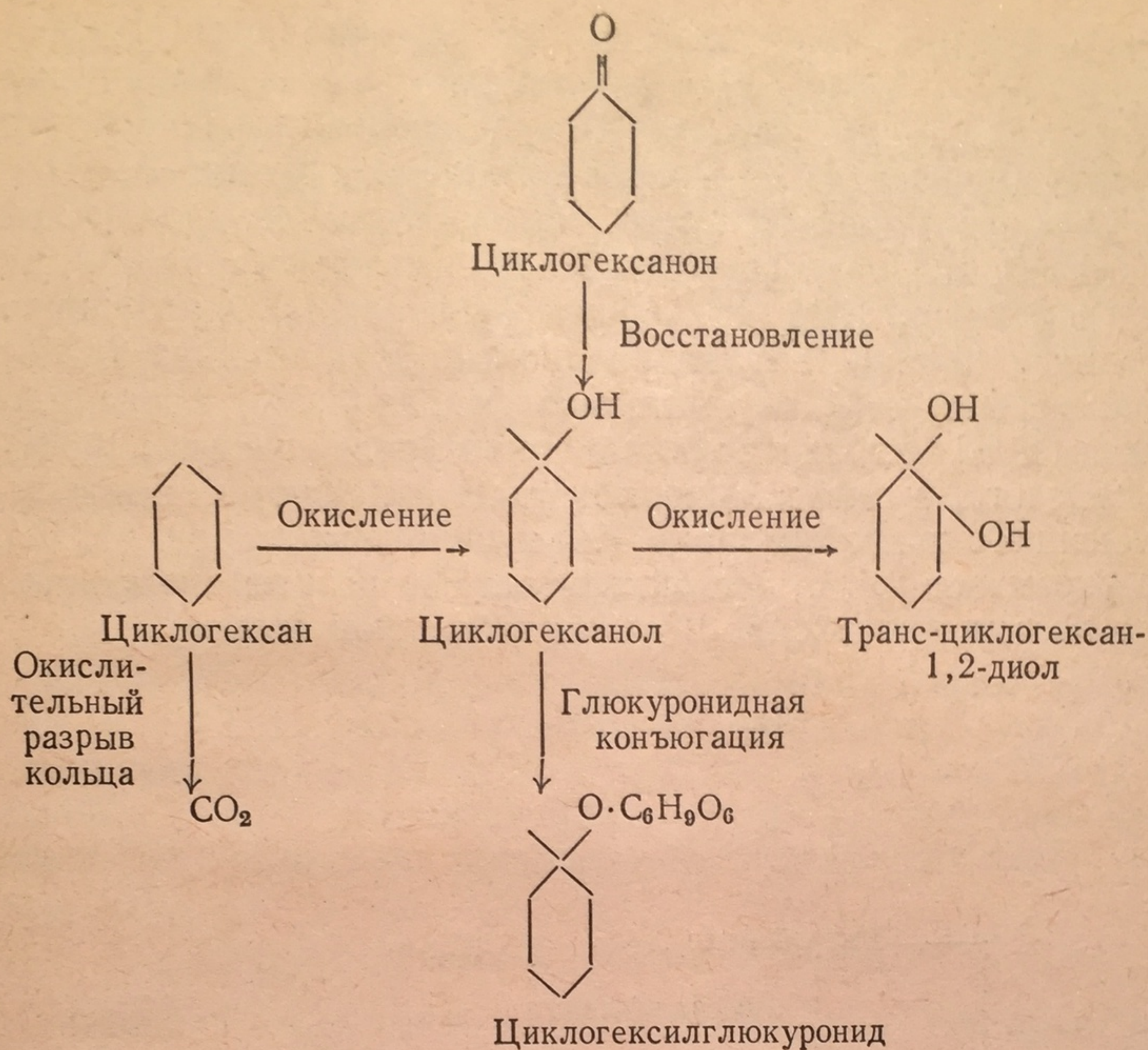
Антрацен. При пероральном введении животным основная часть этого соединения (70—80% дозы) выделяется без изменения с калом, однако в моче крыс присутствуют метаболиты, в число которых входят N-ацетил-S-(1,2-дигидро-2-окси-1-антрил)-цистеин и конъюгаты транс-1,2-дигидроантрацен-1,2-диола и 1,2-диоксиантрацена. Цистеиновый конъюгат разлагается минеральными кислотами, образуя 1-антрилмеркаптуровую кислоту, 1- и 2-антролы и антрацен. У крыс, кроме того, антрацен метаболизируется в транс-9,10-дигидроантрацен-9,10-диол, из которого образуются антрон и несколько гидроксилированных метаболитов⁽³⁰¹⁾.



АЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Многие циклогексановые соединения, такие, как циклогексан, циклогексанол и циклогексанон, представляют ценность как промышленные растворители и химическое сырье. Эти соединения в отличие от некоторых циклогексанкарбоновых кислот в организме животного не подвергаются ароматизированию, а метаболизируются главным образом с образованием циклогексанового глюкуронида.

Циклогексан. Цикло-С¹⁴-гексан, перорально введенный кроликам, метаболизируется с образованием циклогексанола (38% дозы) и (±) транс-циклогексан-1,2-диола (7%), которые выделяются в виде глюкуронидов с мочой. Значительная часть дозы (30%) удаляется без изменения при дыхании, а 9% выделяется в виде выдыхаемой двуокиси углерода, что происходит в результате окислительного разрыва алициклического кольца. Ни фенол, ни адипиновая кислота или другие дикарбоновые кислоты не были обнаружены в виде метаболитов.



Циклогексанол. Перорально введенный кроликам этот спирт выделяется в основном в виде глюкуронидного конъюгата (60 % дозы), а небольшое количество окисляется дальше в транс-циклогексан-1,2-диол (6 %).

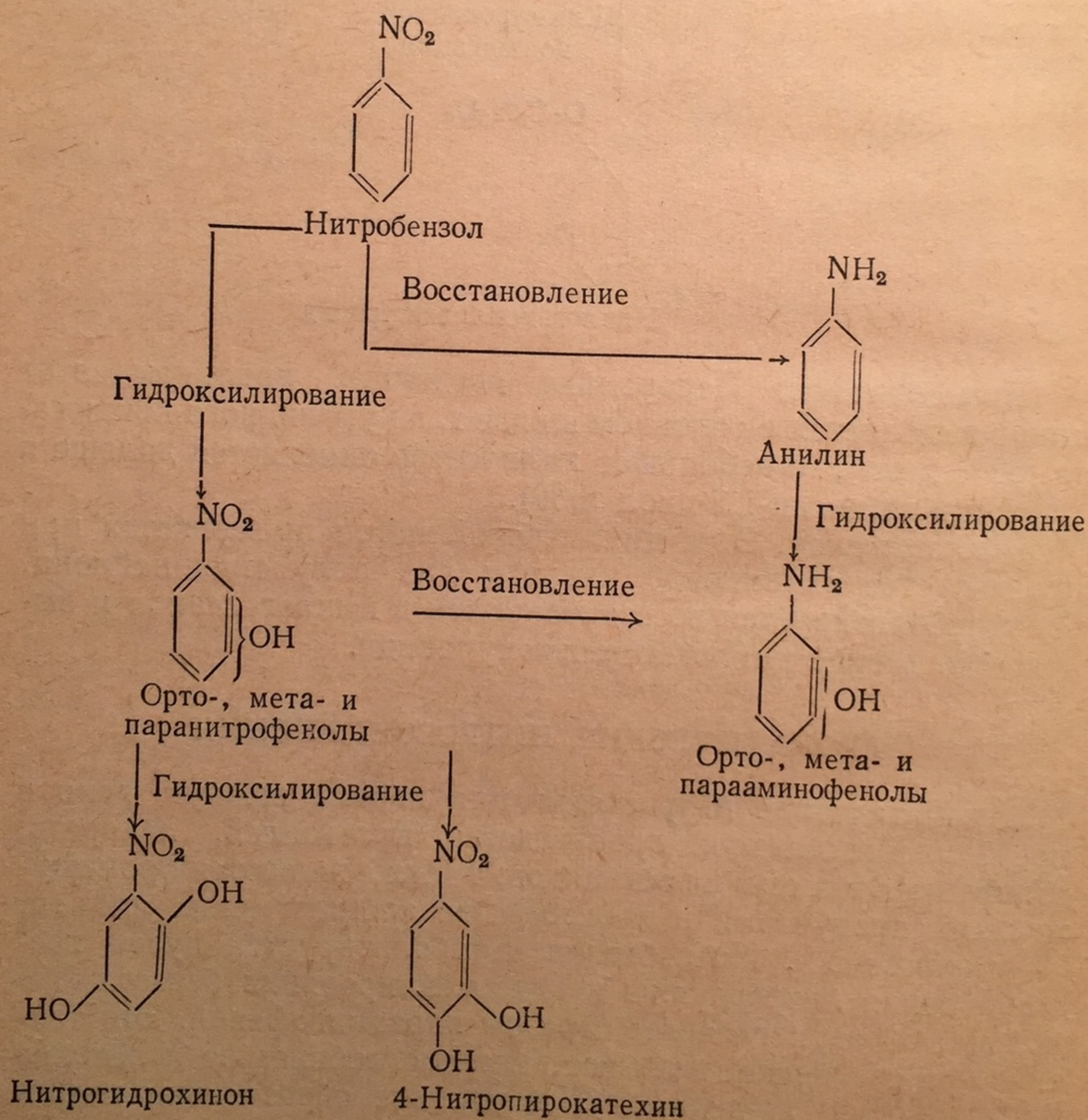
Циклогексанон. Этот циклический кетон применяется при производстве адипиновой кислоты для получения нейлона. Он метаболизируется восстановлением в циклогексанол и выделяется в виде циклогексилглюкуронида.

АРОМАТИЧЕСКИЕ НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

Ароматические нитросоединения играют важную роль в промышленности при производстве красителей, лекарств, взрывчатых веществ и пестицидов, а также являются промежуточными продуктами в производстве ароматических аминов.

Нитробензол. Нитробензол метаболизируется путем восстановления нитрогруппы и гидроксилирования бензольного кольца, образуя главным образом парааминофенол. Это токсическое соединение вызывает метгемоглобинемию и гемолиз клеток крови, по-видимому, вследствие образования нитро-

бензола и фенилгидроксиламина, которые являются промежуточными продуктами при метаболическом восстановлении нитробензола в анилин. При пероральном введении кроликам нитробензол (меченный C^{14}) медленно метаболизируется и за 4—5 дней удаляется лишь 60 % дозы. Метаболитами, выделяющимися с мочой, являются конъюгаты ортонитрофенола (0,1 %), метанитрофенола (7,8 %), паранитрофенола (8,0 %), 4-нитрспирокатехина, (0,6 %), нитрогидрохинона (0,1 %), анилина (0,3 %), ортоаминофенола (3,1 %), метааминофенола (3,8 %), парааминофенола (30 %) и паранитрофенилмеркаптуровой кислоты (0,3 %). Кроме этого, с выдыхаемым воздухом выделяются следы неизмененного нитробензола (0,6 %) и двуокись углерода (1,2 %), что указывает на то, что окислительный разрыв ароматического кольца происходит в очень небольшой степени.



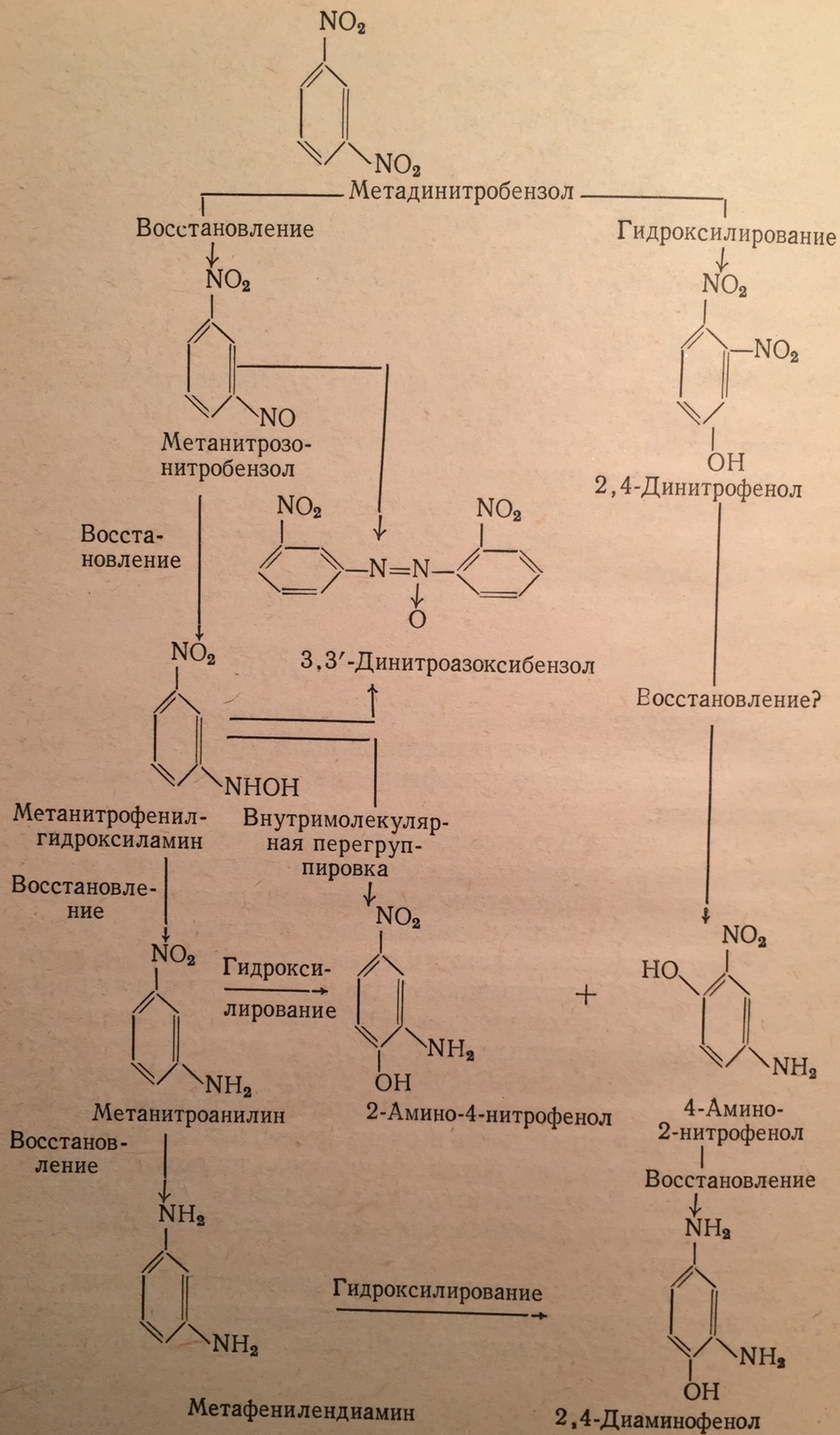
Метадинитробензол. Это соединение, подобно нитробензолу, вызывает в организме животного метгемоглобинемию. Он метаболизируется быстрее нитробензола путем восстановления одних или обеих нитрогрупп и гидроксилирования бензольного кольца, образуя динитро-, аминонитро- и диаминофенолы. После введения *per os* кроликам метадинитробензола (меченого C^{14}) в моче обнаруживаются следующие метаболиты: метанитроанилин (14% дозы), метафенилендиамин (21%), 2-амино-4-нитрофенол (14%), 4-амино-2-нитрофенол (0,8%) и 2,4-диаминофенол (31%). Кроме того, обнаружены следы 2,4-динитрофенола (0,1%), неизмененного метадинитробензола (0,7%), 3,3'-динитроазоксибензола (0,3%), метанитрозонитробензола (0,3%) и метанитрофенилгидроксиламина (0,8%). Последние два метаболита являются промежуточными продуктами при восстановлении метадинитробензола в метанитроанилин, а 3,3'-динитроазоксибензол образуется при взаимодействии этих двух соединений. Отсутствие каких-либо 3,5-замещенных фенолов позволяет предположить, что восстановление одной из нитрогрупп предшествует гидроксилированию (см. стр. 270).

АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНЫ

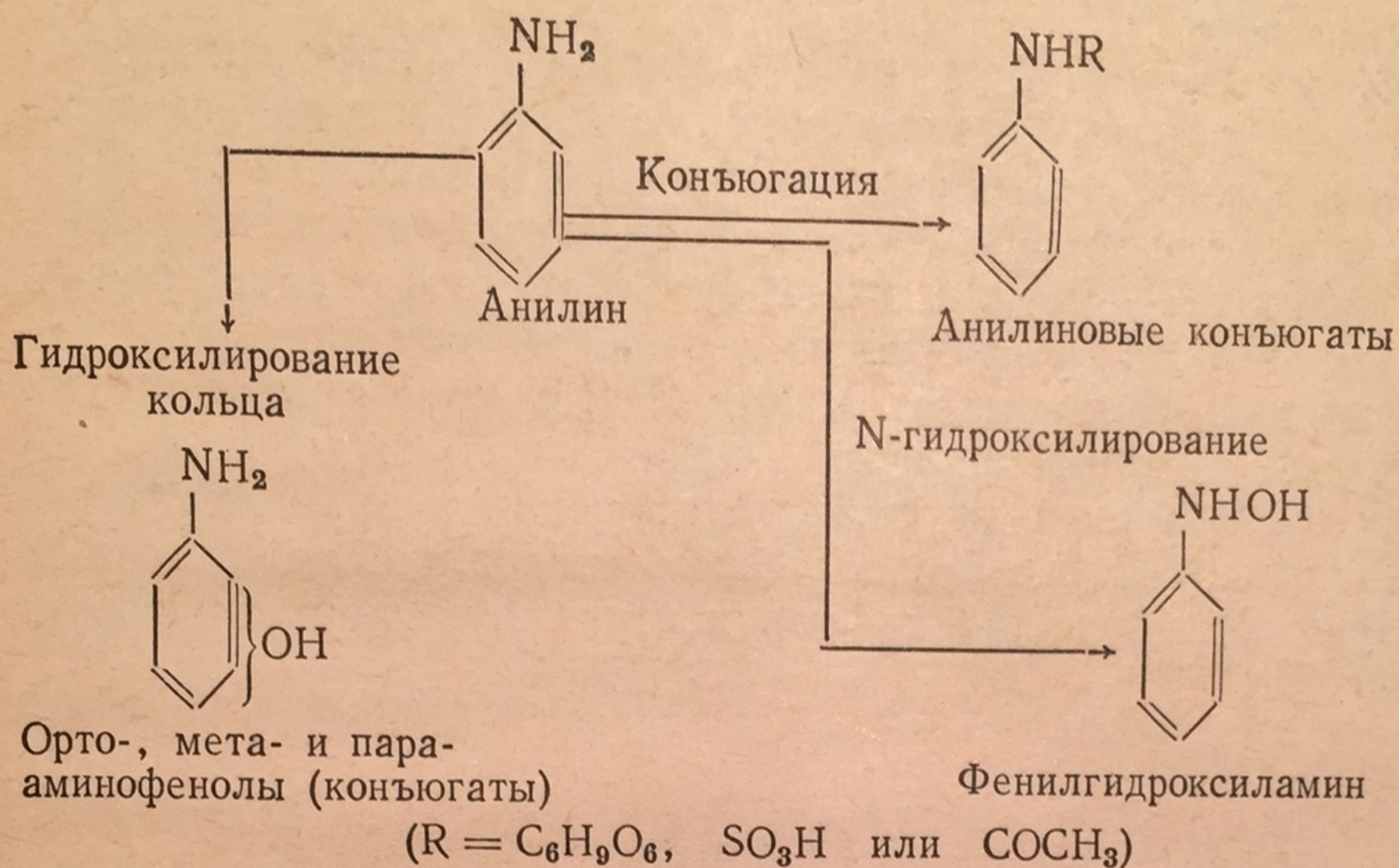
Ароматические амины широко применяются при производстве красок, лекарств, синтетических политур и т. д., и некоторые из них, особенно β -нафтиламин, являются сильными канцерогенами.

Анилин. Анилин в основном метаболизируется с образованием конъюгатов парааминофенола, а именно парааминофенилглюкуронида и параацетамидофенилглюкуронида. Введенный кроликам C^{14} -анилин выделяется в основном с мочой (80% дозы) в виде конъюгатов парааминофенола (55%), ортоаминофенола (10%), метааминофенола (0,1%) и в виде анилина (3,5%), анилин-N-глюкуронида (6%), фенилсульфаминовой кислоты (8%) и ацетанилида (0,2%). С калом выделяются только следы метаболитов (1%), а с выдыхаемым воздухом анилин не выделяется вообще. Окислительный разрыв ароматического кольца происходит в очень небольшой степени, так как на долю выдыхаемой двуокиси углерода приходится только 0,4% дозы. Введение кроликам больших доз анилина (>1 г/кг) приводит к выделению с мочой свободной глюкуроновой кислоты.

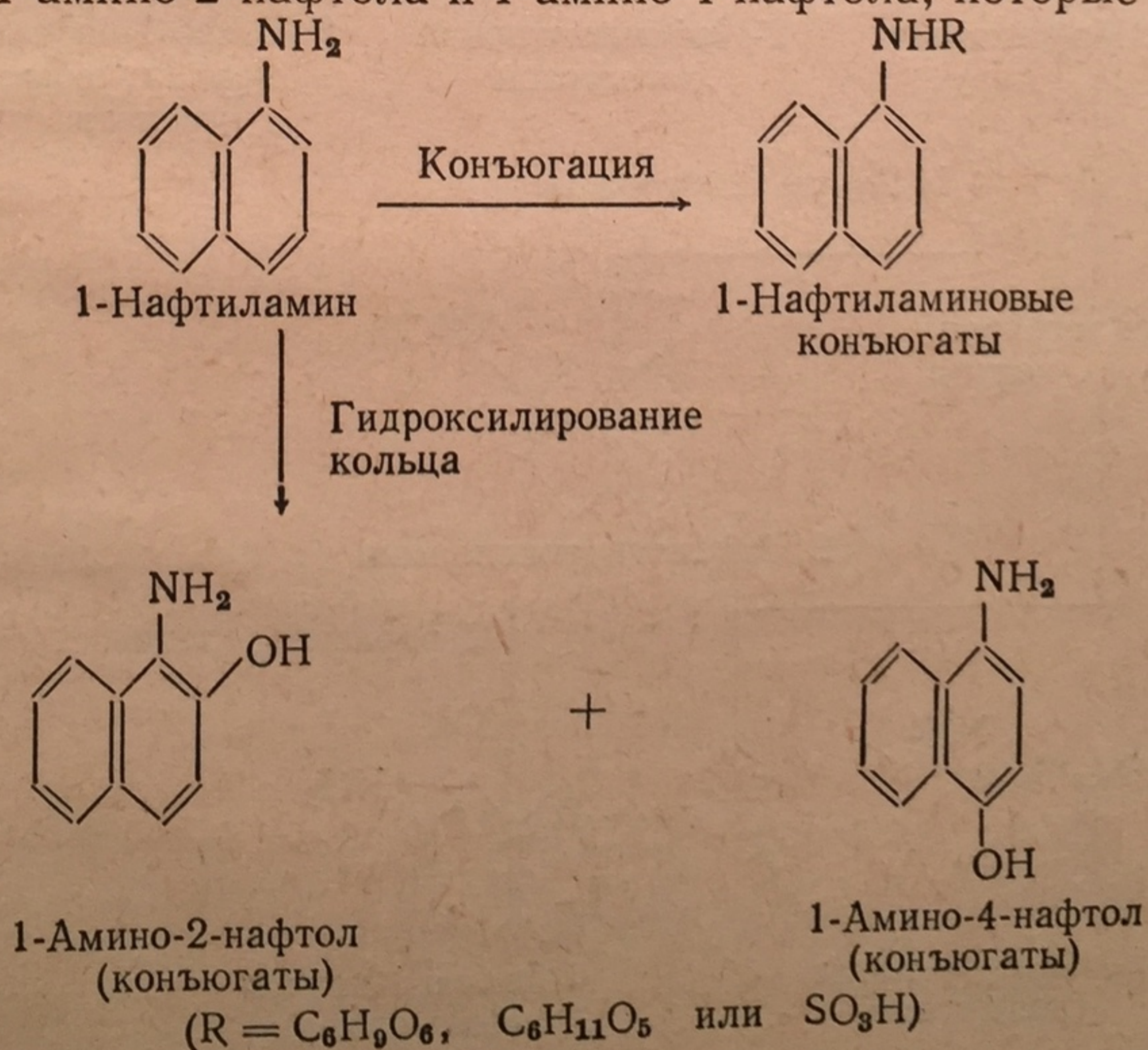
Помимо гидроксилирования ароматического кольца, в небольшой степени происходит гидроксилирование аминогруппы с образованием фенилгидроксиламина. Кроме того, проис-



ходит конъюгация с цистеином, и в моче крыс и кроликов, которым вводили анилин, были обнаружены следы орто- и пара-аминофенил- и параацетамидофенилмеркаптуровых кислот⁽³³⁾.

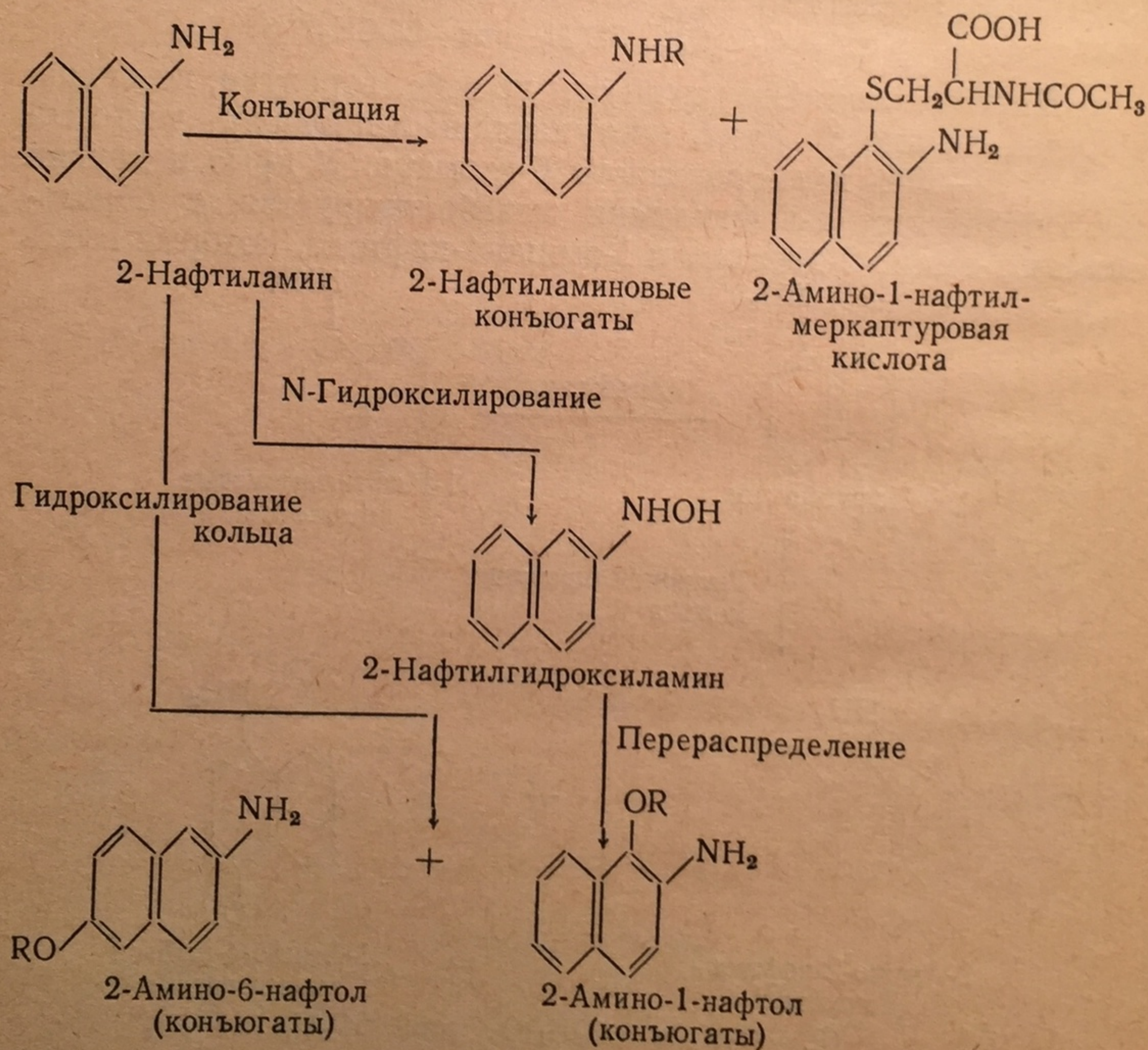


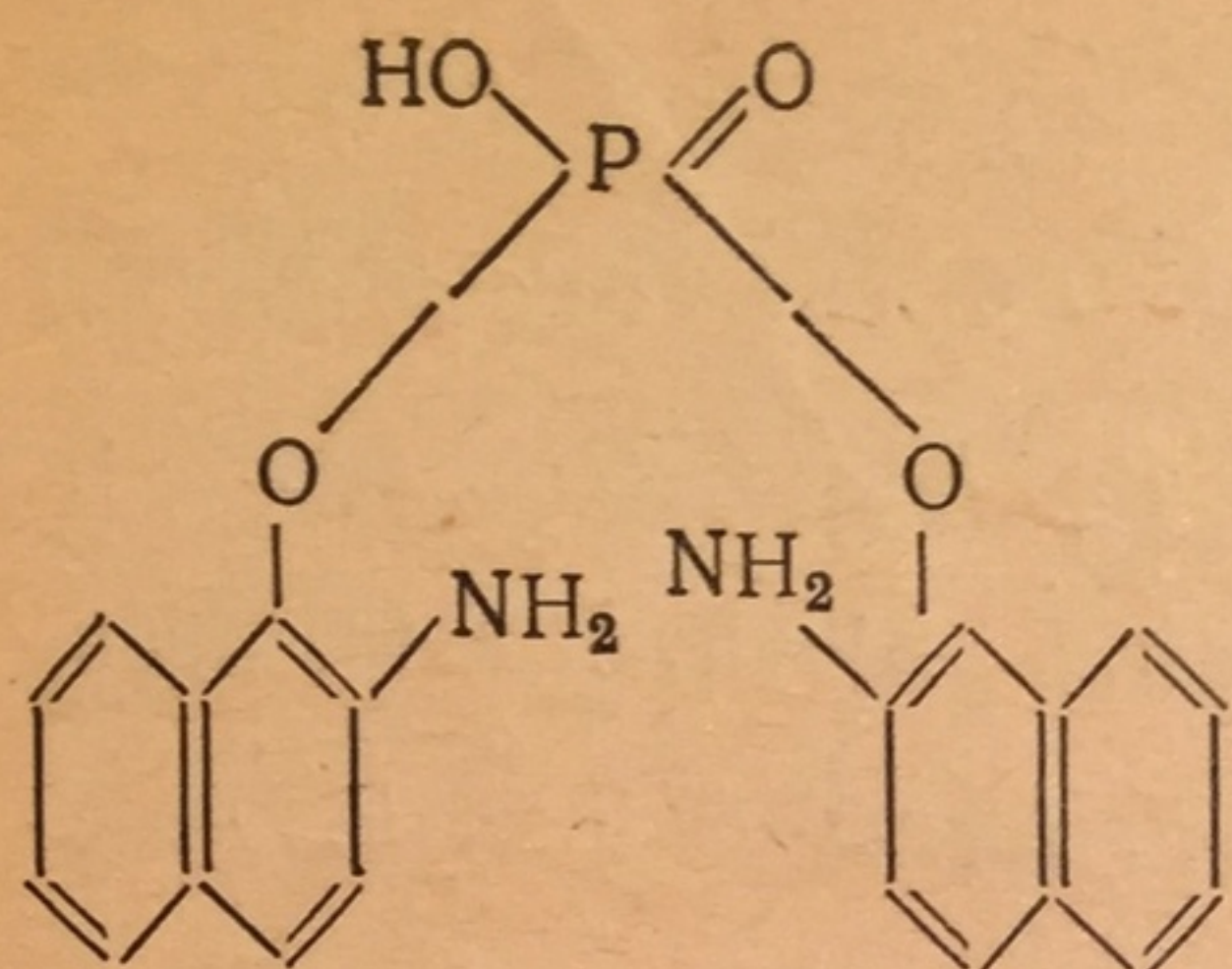
α -Нафтиламин. Этот амин сам по себе, вероятно, не канцерогенен, однако продукт, поступающий в продажу, часто содержит 5—10% канцерогенного β -изомера. У крыс и других млекопитающих α -нафтиламин метаболизируется с образованием 1-амино-2-нафтола и 1-амино-4-нафтола, которые выде-



ляются с мочой в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов, а также в виде N-глюкуронида и N-сульфата, N-нафтиламина и, что в какой-то степени неожиданно, N-глюкозида 1-нафтиламина⁽⁶¹⁾.

β-Нафтиламин. Этот амин является сильным канцерогеном мочевого пузыря и метаболизируется с образованием сульфатного, глюкуронидного и фосфатного конъюгатов 2-амино-1-нафтола; сульфатного и глюкуронидного конъюгатов 2-амино-6-нафтола; N-ацетилового, N-сульфатного и N-глюкуронидного конъюгатов 2-нафтиламина; и посредством N-гидроксилирования в 2-нафтилгидроксиламин^(32a). В моче крыс и других животных, которым вводили 2-нафтиламин, были также обнаружены 2-амино-1-нафтилмеркаптуровая и премеркаптуровая кислоты, которые при обработке минеральными кислотами образуют 2-ацетамидо-6-нафтол и вторичную меркаптуровую кислоту⁽³³⁾.





Бис (2-амино-1-нафтил)фосфат

(R = C₆H₅O₆, SO₃H или COCH₃)

Настоящим канцерогеном, по-видимому, является или 2-нафтилгидроксиламин, или свободный 2-амино-1-нафтол, и хотя метаболит (2-амино-1-нафтилсерная кислота) устойчив к гидролизу арилсульфатазой мочи, глюкуронидный и фосфатный конъюгаты гидролизуются в мочевом пузыре, образуя свободный ортоаминонафтол.

Л и т е р а т у р а

Parke D. V. Radioisotopes in the study of the metabolism of foreign compounds. *Isotopes in Experimental Pharmacology*, ed. by L. J. Roth, University Press., Chicago, 1965, pp. 315—342.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Abbott D. C., Harrison R. B., Tatton J. O'G. and Thomson J., Nature, Lond., 1965, 208, 1313—18.*
- 1a. *Abou-el-Makarem M. M., Millburn P., Smith R. L. and Williams R. T., Biochem. J., 1966, 99, 3P.*
- 1b. *Acheson R. M. and Gibbard S., Biochim. Biophys. Acta, 1962, 59, 320—5.*
- 1c. *Adamson R. H., Dixon R. L., Fransis F. L. and Rall D. P., Proc. Natl. Acad. Sci., 1965, 54, 1386—91.*
- 1d. *Anders M. W. and Mannering G. J., Molecular Pharmac., 1966, 2, 319—27.*
- 1e. *Anders M. W. and Mannering G. J., Molecular Pharmac., 1966, 2, 341—6.*
2. *Andersen R. A., Enomoto M., Miller E. C. and Miller J. A., Cancer Res., 1964, 24, 128—40.*
3. *Anderson G., Hannson E. and Schmitterlöw C. G., Experientia, 1965, 21, 211—13.*
- 3a. *Anton A. H., J. Pharmac. Exp. Therap., 1961, 134, 291—303.*
4. *Anton A. H. and Boyce J. J., Canad. J. Physiol. Pharm., 1964, 42, 809—17.*
5. *Arias I. M., Gartner L., Furman M. and Wolfson S., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1963, 112, 1037—40.*
6. *Arias I. M. and Gartner L. M., Nature, Lond., 1964, 203, 1292—3.*
- 6a. *Asatoor A. M., Nature, Lond., 1966, 210, 1358—60.*
7. *Astill B. D., Fassett D. W. and Roudabush R. L., Biochem. J., 1960, 75, 543—51.*
8. *Astill B. D., Mills J., Fassett D. W., Roudabush R. L. and Terhaar C. J., J. Agric. Fd. Chem., 1962, 10, 315—19.*
9. *Axelrod J., J. Pharmac. Exp. Therap., 1962, 138, 28—33.*
10. *Axelrod J., Wuriman R. J. and Snyder S. H., J. Biol. Chem., 1965, 240, 949—54.*
- 10a. *Babior B. M. and Bloch K., J. Biol. Chem., 1966, 241, 3643—51.*
11. *Bahl O. P. and Gutmann H. R., Biochim. Biophys. Acta, 1964, 90, 391—3.*
- 11a. *Baker K. J., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 122, 957—63.*
- 11b. *Baldwin R. W. and Barker C. R., Br. J. Cancer, 1965, 19, 565—72.*
12. *Banwell J. and Grawford M. A., Biochem. J., 1963, 89, 69P—70P.*
13. *Barman T. E., Parke D. V. and Williams R. T., Toxic. Appl. Pharmac., 1963, 5, 545—68.*
14. *Barnes J. M., J. Pharm. Pharmac., 1963, 15, 75T—91T.*
15. *Barnsley E. A., Biochem. J., 1964, 93, 15 P.*
16. *Bauer S. and Kiese M., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac., 1964, 247, 144—8.*
17. *Beckett A. H., Rowland M. and Turner P., Lancet, 1965, I, 303.*
18. *Bellet P. and Gerard D., Annls. Pharm., 1962, 20, 928—9.*
19. *Berliner D. L., Stevens W. and Berliner M. L., Proceedings International Symposium on Effects of Ionizing Radiation on Reproductive Sistem, 1963, pp. 433—49, Pergamon Press, Oxford.*
20. *Binns W., James L. F. and Shupe J. L., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 111, 571—6.*
21. *Blackwell B. and Marley E., Br. J. Pharmac. Chemother., 1966, 26, 120—41.*
22. *Blackwell B. and Marley E., Br. J. Pharmac. Chemother., 1966, 26, 142—61.*

- 22a. *Bonner J.*, The Molecular Biology of Development, 1965, pp. 117—32, Clarendon Press, Oxford.
23. *Booth A. N.* and *Williams R. T.*, *Biochem. J.*, 1963, 88, 66P—67P.
24. *Booth J.* and *Boyland E.*, *Biochem. J.*, 1964, 91, 362—69.
25. *Booth J.* and *Gillette J. R.*, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1962, 137, 374—9.
- 25a. *Borzelleca J. F.* and *Cherrick H. M.*, *J. Oral Ther. Pharmac.*, 1965, 2, 180—7.
26. *Boström H.* and *Vestermarck A.*, *Acta Physiol. Scand.*, 1960, 48, 88—94.
27. *Bousquet W. F.*, *Rupe B. D.* and *Miya T. S.*, *Biochem. Pharmacol.*, 1964, 13, 123—5.
28. *Boyland E.*, *Practitioner*, 1963, 190, 726—30.
29. *Boyland E.*, Some aspects of the mechanism of carcinogenesis, in *Electronic Aspects of Biochemistry*, ed. by *Pullman, B.* pp. 155—64, Academic Press, New York, 1964.
30. *Boyland E.* and *Jondorf W. R.*, *Br. J. Cancer.*, 1962, 16, 489—93.
31. *Boyland E.*, *Kimura M.* and *Sims P.*, *Biochem. J.*, 1964, 92, 631—8.
32. *Boyland E.* and *Manson D.*, *Biochem. J.*, 1966, 99, 189—99.
- 32a. *Boyland E.* and *Manson D.*, *Biochem. J.*, 1966, 101, 84—102.
33. *Boyland E.*, *Manson D.* and *Nery R.*, *Biochem. J.*, 1963, 86, 263—71.
34. *Boyland E.* and *Nery R.*, *Biochem. J.*, 1965, 94, 198—208.
35. *Boyland E.* and *Sims P.*, *Biochem. J.*, 1964, 90, 391—8.
36. *Boyland E.* and *Sims P.*, *Biochem. J.*, 1964, 91, 493—506.
37. *Boyland E.* and *Sims P.*, *Biochem. J.*, 1965, 95, 788—92.
38. *Boyland E.*, *Sims P.* and *Huggins C.*, *Nature, Lond.*, 1965, 207, 816—17.
39. *Boyland E.* and *Williams K.*, *Biochem. J.*, 1965, 94, 190—7.
40. *Brandt I. K.*, *Dev. Biol.*, 1964, 10, 202—15.
41. *Brauer R. W.*, *J. Am. Med. Ass.*, 1959, 169, 1462—6.
42. *Bray H. G.*, *Caygill J. C.*, *James S. P.* and *Wood P. B.*, *Biochem. J.*, 1964, 90, 127—32.
43. *Brewer G. J.* and *Dern R. J.*, *Am. J. Hum. Genet.*, 1964, 16, 472—6.
44. *Bridges J. W.*, *Kibby M. R.* and *Williams R. T.*, *Biochem. J.*, 1965, 96, 829—36.
- 44a. *Bridges J. W.*, *Kibby M. R.* and *Williams R. T.*, *Biochem. J.*, 1966, 98, 14P.
- 44b. *Bridges J. W.*, *Davies D. S.* and *Williams R. T.*, *Biochem. J.*, 1966, 98, 14P—15P.
45. *Bridges J. W.* and *Williams R. T.*, *Biochem. J.*, 1963, 87, 19P—20P.
46. *Bridges J. W.* and *Williams R. T.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1963, 15, 565—73.
47. *Brodie B. B.*, *Axelrod J.*, *Cooper J. R.*, *Gaudette L. E.*, *LaDu B. N.*, *Mitoma C.* and *Udenfriend S.*, *Science, N. Y.*, 1955, 121, 603—4.
- 47a. *Brodie B. B.*, *Proc. R. Soc. Med.*, 1965, 58, 946—55.
48. *Brooks P.* and *Lawley P. D.*, *Nature, Lond.*, 1964, 202, 781—4.
49. *Brune G. C.*, *Kohl H. H.*, *Steiner W. G.* and *Himwich H. E.*, *Biochem. Pharmacol.*, 1963, 12, 679—85.
50. *Bucovaz E. T.* and *Wood J. L.*, *J. Biol. Chem.*, 1964, 239, 1151—5.
51. *Buhler D. R.*, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1964, 145, 232—41.
52. *Buhler D. R.*, *Biochem. Pharmacol.*, 1965, 14, 371—3.
53. *Buhs R. P.*, *Beck J. L.*, *Speth O. C.*, *Smith J. L.*, *Trenner N. R.*

- Cannon P. J. and Laragh J. H., *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1964, 143, 205—14.
54. Bull D. L. and Lindquist D. A., *J. Agric. Fd. Chem.*, 1964, 12, 310—17.
- 54a. Bunyan P. J., Rage J. M. J. and Taylor A., *Nature, Lond.*, 1966, 210, 1048—9.
55. Burns J. J., Conney S. H. and Koster R., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 104, 881—93.
56. Burns J. J., Cucinell S. A., Koster R. and Conney A. H., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 123, 271—86.
57. Carlsson A. and Lindquist M., *Acta. Physiol. Scand.*, 1962, 54, 87—94.
58. Carlsson A. and Waldeck B., *Acta. Pharmac. Tox.*, 1963, 20, 47—55.
- 58a. Cassano G. B., Sjöstrand S. E. and Hansson E., *Archs. Intern. Pharmacodyn.*, 1965, 156, 48—58.
59. Charalampous K. D., Orengo A., Walker K. E. and Kinross-Wright J., *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1964, 145, 242—6.
- 59a. Childs J. J. and Clayson D. B., *Biochem. Pharmac.*, 1966, 15, 1247—58.
- 59b. Clark A. G., Hitchcock M. and Smith J. N., *Nature, Lond.*, 1966, 209, 103.
60. Clark D. E., Young J. E., Younger R. L., Hunt L. M. and McLaran J. K., *J. Agric. Fd. Chem.*, 1964, 12, 43—45.
- 60a. Clausen J., *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 1966, 153, 167—75.
61. Clayson D. B. and Ashton M. J., *Acta Un. Int. Cancer.*, 1963, 19, 539—42.
- 61a. Clifford J. I. and Rees K. R., *Nature, Lond.*, 1966, 209, 312—3.
62. Clouet D. H. and Ratner M., *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1964, 144, 362—71.
63. Cohen A. J. and Smith J. N., *Nature, Lond.*, 1961, 189, 600—1.
64. Cohen A. J. and Smith J. N., *Biochem. J.*, 1964, 90, 449—56.
65. Cohen A. J., Smith J. N. and Turbert H., *Biochem. J.*, 1964, 90, 457—63.
66. Colucci D. F. and Buyske D. A., *Biochem. Pharmac.*, 1965, 14, 457—66.
67. Combes B. and Stakelum G. S., *J. Clin. Invest.*, 1960, 39, 1214—22.
68. Conney A. H. and Gilman A. G., *J. Biol. Chem.*, 1963, 238, 3682—5.
69. Conney A. H., Jacobson M., Schneidman K. and Kuntzman R., *Life Sciences*, 1965, 4, 1091—8.
70. Conney A. H. and Klutch A., *J. Biol. Chem.*, 1963, 238, 1611—17.
71. Conney A. H., Schneidman K., Jacobson M. and Kuntzman R., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 123, 98—107.
- 71a. Craddock V. M. and Magee P. N., *Biochem. J.*, 1966, 100, 724—32.
72. Cram R. L., Juchau M. R. and Fouts J. R., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1965, 118, 872—5.
- 72a. Crammer J. L. and Scott B., *Psychopharmacologia*, 1966, 8, 461—8.
- 72b. Crawford J. S. and Rudofsky S., *Brit. J. Anaesth.*, 1966, 38, 446—54.
73. Creaven P. J. and Parke D. V., *Fed. Europ. Biochem. Soc., 2nd Meeting Abstr.*, 1965, A128, pp. 88—89.
74. Creaven P. J. and Parke D. V., *Biochem. Pharmac.*, 1966, 15, 7—1.
75. Creaven P. J., Parke D. V. and Williams R. T., *Biochem. J.*, 1964, 91, 12—13.

76. Creaven P. J., Parke D. V. and Williams R. T., *Biochem. J.*, 1965, 96, 390—8.
77. Creaven P. J., Parke D. V. and Williams R. T., *Biochem. J.*, 1965, 96, 879—87.
78. Cucinell S. A., Koster R., Conney A. H. and Burns J. J., *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1964, 141, 157—60.
79. Cucinell S. A., Conney A. H., Sansur M. and Burns J. J., *Clin. Pharmac. Therap.*, 1965, 6, 420—9.
80. Cummings A. J., *J. Pharm. Pharmac.*, 1963, 15, 212—14.
81. Curzon G. and Pratt R. T. C., *Nature, Lond.*, 1964, 204, 383—4.
82. Dacie J. V., *Proc. R. Soc. Med.*, 1962, 55, 28—30.
83. Dacre J. C., *Biochem. J.*, 1961, 78, 758—66.
84. Dacre J. C. and Williams R. T., *Biochem. J.*, 1963, 84, 81P.
85. Dagley S., Chapman P. J., Gibson D. T. and Wood J. M., *Nature, Lond.*, 1964, 202, 775—8.
86. Daly J., Inscoe J. K. and Axelrod J., *J. Mednl. Pharm. Chem.*, 1965, 8, 153—7.
87. Daniel J. W., *Toxi. Appl. Pharmac.*, 1962, 4, 572—94.
88. Daniel J. W., *Biochem. Pharmac.*, 1963, 12, 795—802.
89. Datta P. R., Laug E. P. and Klein A. K., *Science, N. Y.*, 1964, 145, 1052—3.
90. Davies J. I. and Evans W. C., *Biochem. J.*, 1964, 91, 251—61.
- 90a. De Barrejo O. C., *Biochem. Pharmac.*, 1965, 14, 1694—6.
- 90b. De Matteis F., *Biochem. J.*, 1966, 100, 15P.
91. De Matteis F., Prior B. E. and Rimington C., *Nature, Lond.*, 1961, 191, 363—6.
92. Deleu J. and Bohr H., *Nature, Lond.*, 1964, 204, 1103—4.
93. Dewhurst F., *Br. J. Cancer*, 1963, 17, 365—70.
94. Dewhurst F., *Experientia*, 1963, 19, 646—64.
95. Dewhurst F., *Naturwissenschaften*, 1963, 50, 404—5.
96. Diner S., *Electronic Aspects of Biochemistry*, pp. 237—81, Academic Press, New York, 1964.
- 96a. Dingell J. V., Joiner P. D. and Hurwitz L., *Biochem. Pharmac.*, 1966, 15, 971—6.
97. Dingell J. V., Sulser F. and Gillette J. R., *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1964, 143, 14—22.
98. D'Iorio A. and Mavrides C., *Biochem. Pharmac.*, 1963, 12, 1307—13.
99. Distefano V. and Borgstedt H. H., *Science, N. Y.*, 1964, 144, 1137—8.
100. Dixon R. L., *Diss. Abstr.*, 1963, 63—7997, pp. 2513—4.
101. Dixon R. L., Hart L. G., Rogers L. A. and Fouts J. R., *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1963, 142, 312—7.
102. Dixon R. L., Rogers L. A. and Fouts J. R., *Biochem. Pharmac.*, 1964, 13, 623—31.
103. Doll G. and Hackenthal E., *Fortschr. Arzneimitt. Forsch.*, 1963, 13, 68—71.
104. Dornsky I. I., Lijinsky W., Spencer K. and Shubik P., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1963, 113, 110—2.
105. Dorough H. W. and Casida J. E., *J. Agric. Fd. Chem.*, 1964, 12, 294—304.
106. Douglas J. F., Ludwig D. J. and Smith N., *Proc. Exp. Biol. Med.*, 1963, 112, 436—8.
107. Driever C. W. and Bousquet W. F., *Life Sciences*, 1965, 4, 1449—54.
- 107a. Dring L. G., Smith R. L. and Williams R. T., *J. Pharm. Pharmac.*, 1966, 18, 402—4.

- 107b. *Dubois K. P. and Kinoshita F.*, *Archs. Intern. Pharmacodyn.*, 1965, 156, 418—31.
108. *Dunagin P. E. Jr., Meadows E. H. Jr. and Olson J. A.*, *Science*, N. Y., 1965, 148, 86—87.
109. *Dutton G. J.*, *Biochem. J.*, 1965, 96, 36P—37P.
110. *Dutton G. J., Langelaan D. E. and Ross P. E.*, *Biochem. J.*, 1964, 93, 4P.
- 110a. *Dutton G. J. and Lawes J.*, *Biochem. J.*, 1966, 98, 30P.
111. *Earl N. W.*, *J. Agric. Fd. Chem.*, 1963, 11, 281—5.
112. *Ebert A. G., Yim G. K. W. and Miya T. S.*, *Biochem. Pharmac.*, 1964, 13, 1267—74.
113. *Edelson J., Schlosser A. and Douglas J. F.*, *Biochem. Pharmac.*, 1965, 14, 901—2.
114. *Eiduson S. and Geller E.*, *Biochem. Pharmac.*, 1963, 12, 1429—35.
115. *Elison C. and Elliott H. W.*, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1964, 144, 265—75.
116. *Ellard G. A., Garrod J. M. B., Scales B. and Snow G. A.*, *Biochem. Pharmac.*, 1963, 12, 271—81.
117. *Ellard G. A., Garrod J. M. B., Scales B. and Snow G. A.*, *Biochem. Pharmac.*, 1965, 14, 129—38.
118. *Elliott T. H., Hanam J., Parke D. V. and Williams R. T.*, *Biochem. J.*, 1964, 92, 52P—53P.
119. *Elliott T. H., Tao R. C. C. and Williams R. T.*, *Biochem. J.*, 1965, 95, 59—69.
- 119a. *Ernster L. and Orrenius S.*, *Fed. Proc.*, 1965, 24, 1190—9.
120. *Evans E. A., Eisenlord G. and Hine C. H.*, *Toxic. Appl. Pharmac.*, 1963, 5, 129—41.
- 120a. *Fabro S., Smith R. L. and Williams R. T.*, *Nature, Lond.*, 1965, 208, 1208—9.
121. *Falk H. L. and Kotin P.*, *Clin. Pharmac. Ther.*, 1963, 4, 88—103.
122. *Falk H. L., Kotin P., Lee S. S. and Nathan A.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1962, 28, 699—724.
123. *Falk H. L., Thompson S. J. and Kotin P.*, *Archs. Envir. Hlth.*, 1965, 10, 847—58.
124. *Faulkner J. K. and Woodcock D.*, *Nature, Lond.*, 1964, 203, 865.
125. *Faust S. D.*, *Clin. Pharmac. Ther.*, 1964, 5, 677—86.
126. *Fishman V. and Goldenberg H.*, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1965, 150, 122—8.
- 126a. *Flynn T. G., Dodgson K. S., Powell G. M. and Rose F. A.*, *Biochem. J.*, 1966, 100, 26P—27P.
127. *Fouts J. R.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 104, 875—80.
128. *Fouts J. R.*, *Gastroenterology*, 1964, 46, 486—90.
129. *Fouts J. R. and Hart L. G.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 123, 245—50.
130. *Fouts J. R. and Rogers L. A.*, *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1965, 147, 112—9.
131. *Foxwell C. J. and Young L.*, *Biochem. J.*, 1964, 92, 50P.
132. *Frey H. H., Doenicke A. and Jager G.*, *Med. exp. (Basel)*, 1961, 4, 243—50.
133. *Garrod L. P.*, *Practitioner*, 1965, 195, 36—40.
134. *Gáspár S. N.*, *Acta Vet. Hung.*, 1964, 14, 139—44.
135. *Gelboin H. V.*, *Biochem. Biophys. Acta*, 1964, 91, 130—44.
136. *Gelboin H. V. and Sokoloff L.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1964, 91, 122—9.

137. Genazzani E. and Pagnini G., Amer. J. Vet. Res., 1963, 24, 1212—16.
138. Gessner P. K., Metabolism of glycols, Ph. D. Thesis, University of London, 1958.
139. Gessner P. K., Parke D. V. and Williams R. T., Biochem. J., 1961, 79, 482—9.
140. Gibaldi M. and Kanig J. L., Oral Ther. Pharmac., 1965, 1, 440—50.
- 140a. Gilbert D. and Goldberg L., Biochem. J., 1966, 100, 29P.
141. Gillette J. R., Factors that affect the stimulation of the microsomal drug enzymes induced by foreign compounds, Advances in Enzyme Regulation, 1; 215—23, Pergamon Press, New York, 1963.
142. Goldenberg J. and Fishman V., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1964, 14, 404—7.
- 142a. Goldstein M. and Anagoste B., Biochim. Biophys. Acta, 1965, 107, 166—8.
143. Goldstein M., McKereghan M. R. and Lauber E., Biochim. Biophys. Acta, 1964, 89, 191—3.
144. Goldstein J., Schenker S. and Combes B. Am. J. Physiol., 1965, 208, 573.
- 144a. Govier W. C. J. Pharmac. Exp. Therap., 1965, 150, 305—8.
145. Granick S. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1965, 123, 188—96.
- 145a. Grantham P. H., Weisburger E. K., and Weisburger J. H. Biochem. Biophys. Acta, 1965, 107, 414—24.
146. Green J. H., Ralph B. J. and Schofield P. J. Nature, Lond., 1963, 198, 754—6.
- 146a. Green L. T., Anesth. Analg. Curr. Res., 1965, 44, 796—9.
147. Griffiths E. and Evans W. C. Biochem. J., 1965, 95, 51P—52P.
148. Griffiths L. A. Nature, Lond., 1962, 194, 869—70.
149. Griffiths L. A. Biochem. J., 1964, 92, 173—9.
150. Grover P. L. and Sims P. Biochem. J., 1964, 90, 603—6.
151. Grover P. L. and Sims P. Biochem. J., 1965, 96, 521—5.
- 151a. Gurroff G., Levitt M., Daly J. and Udenfriend S. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1966, 25, 253—9.
152. Hankes L. V., Brown R. R., Schmaeler M. and Lippincott S. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 115, 1083—8.
153. Hanngren A., Hansson E., Svartz N. and Ullberg S. Acta Med. Scand., 1963, 173, 61—72.
154. Hansson E., Hoffmann P. C. and Schmitterlöw C. G. Acta Physiol. Scand., 1964, 61, 380—92.
- 154a. Hargreaves T. Nature, London, 1965, 208, 1101—2.
155. Harley J. H. Archs. Envir. Hlth., 1964, 9, 649—53.
156. Hart L. G. and Fouts J. R. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1963, 114, 388—92.
157. Hartiala K., Nöntö V. and Rinne U. K. Acta Physiol. Scand., 1961, 53, 376—80.
158. Hartiala K. J. W. and Terho T. Nature, Lond., 1965, 205, 809—10.
- 158a. Hassan A., Zayed S. M. A. D. and Abdel-Hamid F. M. Biochem. Pharmac., 1966, 15, 2045—55.
- 158b. Hayaishi O. Pharmac. Rev., 1966, 18, 71—5.
159. Heath D. F. and Vandekar M. Br. J. Ind. Med., 1964, 21, 269—79.
- 159a. Hecker E. and Marks F. Biochem. Z., 1965, 343, 211—26.
160. Heine W. I. and Friedman J. J. Am. Med. Assoc., 1962, 182, 726—9.
161. Henderson J. F. and Mandel H. G. Advances in Pharmacology,

- 2, 207—343, ed. Garattini; S. and Shore, P. A., Academic Press, New York, 1963.
162. Hewitt H. B. J. Endocr., 1957, 14, 394—9.
163. Hietbrink B. E. and DuBois K. P. Radiat. Res., 1964, 22, 598—605.
164. Hitchcock M. and Smith J. N. Biochem. J., 1964, 93, 392—400.
- 164a. Hitchcock M. and Smith J. N. Biochem. J., 1966, 98, 736—41.
165. Hodge H. C., Fassett D. W., Maynard E. A., Downs W. L. and Coye R. D. Toxic. Appl. Pharmac., 1964, 6, 512—9.
166. Hodges R. E. Nutrition Revs., 1965, 23, 225—30.
- 166a. Hoffman D. G., Bousquet W. F. and Miya T. S. Biochem. Pharmac., 1966, 15, 391—3.
167. Hoffman G. C., Hewlett J. S. and Garzón F. L. J. Clin. Path., 1963, 16, 232—4.
168. Hoffmann W. S., Fishbein W. I. and Andelman M. B. Arch. Envir. Hlth., 1964, 9, 387—94.
169. Hogben C. A. M., Tocco D. J., Brodie B. B. and Schanker L. S. J. Pharmac. Exp. Ther., 1959, 125, 275—82.
170. Holton J. B. and Lathe G. H. Clin. Sci., 1963, 25, 499—509.
- 170a. Hopkins R. P. and Young L. Biochem. J., 1966, 98, 19—24.
171. Hsia D. Y. Y., Dowben R. M. and Riabov S. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, III, 326—36.
172. Hsia D. Y. Y., Riabov S. and Dowben R. M. Arch. Biochem. Biophys., 1963, 103, 181—5.
- 172a. Hucker H. B., Ahmad P. M. and Miller E. A. J. Pharmac. Exp. Therap., 1966, 154, 176—84.
173. Hunter C. G., Rosen A., Williams R. T., Reynolds J. G., and Worden A. N. Int. Congr. Crop. Prot., 1960, 12, 1296—1307.
174. Hyde C. W. and Young L. Biochem. J., 1965, 94, 34P.
175. Inscoe J. K. and Axelrod J. J. Pharmac. Exp. Therap., 1960, 129, 128—31.
176. Inscoe J. K., Daly J. and Axelrod J. Biochem. Pharmac., 1965, 14, 1257—63.
177. Irving C. C. Cancer Res., 1962, 22, 867—73.
178. Irving C. C. J. Biol. Chem., 1964, 239, 1589—96.
179. Irving C. C. J. Biol. Chem., 1965, 240, 1011—3.
180. Isselbacher K. J., Chrabas M. F. and Quinn R. C., J. Biol. Chem., 237, 3033—6.
181. Jagenburg O. R. and Toczko K. Biochem. J., 1964, 92, 639—43.
182. Jagow R. Von Kampffmeyer H. and Kiese M. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac., 1965, 251, 73—87.
- 182a. Jagow R. Von Kiese M. and Renner G. Biochem. Pharmac., 1966, 15, 1899—1910.
183. James S. P. and Jeffery D. J. Biochem. J., 1964, 93, 16P.
184. Javitt N. B. Am. J. Physiol., 1965, 208, 555—62.
- 184a. Jellinck P. H. and Goudy B. Science, N. Y., 1966, 152, 1375—6.
185. Jóhannesson T., Rogers L. A., Fouts J. R. and Woods L. A. Acta Pharmac. Tox., 1965, 22, 107—11.
186. Jones R., Ryan A. J. and Wright S. E. Fd. Cosmet. Toxicol., 1964, 2, 447—52.
- 186a. Josephson B. and Furst P. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1966, 18, 51—63.
187. Juchau M. R., Gram R. L., Plaa G. L. and Fouts J. R. Biochem. Pharmac., 1965, 14, 473—82.
- 187a. Juchau M. R. and Fouts J. R. Biochem. Pharmac., 1966, 15, 891—8.

188. Kaighen M. and Williams R. T. J. Mednl. Pharm. Chem., 1961, 3, 25—43.
189. Kaihara M. and Price J. M. J. Biol. Chem., 1963, 238, 4082—4.
190. Kaihara M. and Price J. M. Arch. Biochem. Biophys., 1965, 110, 316—19.
191. Kakemi K., Arita T., Yamashina H. and Konishi R. J. Pharmac. Soc. Japan, 1962, 82, 536—9.
192. Kampffmeyer H. and Kiese M. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac., 1964, 246, 397—412.
193. Kampffmeyer H. and Kiese M. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac., 1965, 250, 1—8.
194. Kaslander J. Biochem. Biophys. Acta, 1963, 71, 730—2.
- 194a. Katagiri M., Takemori S., Suzuki K. and Yasuda H. J. Biol. Chem., 1966, 241, 5675—7.
195. Kato R. Neuro-Psychopharmacology, 1961, 2, 57—61.
- 195a. Kato R. J. Biochem. Tokyo, 1966, 59, 574—83.
196. Kato R., Chiesara E. and Vassanelli P. Med. Exp. (Basel), 1962, 6, 254—260.
197. Kato R., Chiesara E. and Vassanelli P. Jap. J. Pharmac., 1962, 12, 26—33.
198. Kato R., Chiesara E. and Vassanelli P. Biochem. Pharmac., 1964, 13, 69—83.
199. Kato R., Frontino G. and Vassanelli P. Experientia, 1963, 19, 31—32.
- 199a. Kato R. and Gillette J. R. J. Pharmac. Exp. Therap., 1965, 150, 279—84.
- 199b. Kato R. and Gillette J. R. J. Pharmac. Exp. Therap., 1965, 150, 285—91.
200. Kato R., Nakamura Y. and Chiesara E. Biochem. Pharmac., 1963, 12, 365—70.
- 200a. Kato R. and Onoda K. Jap. J. Pharmac., 1966, 16, 217—9.
201. Kato R., Vassanelli P. and Chiesara E. Biochem. Pharmac., 1963, 12, 349—51.
202. Kato R., Vassanelli P., Frontino G. and Chusara E. Biochem. Pharmac., 1964, 13, 1037—51.
203. Kawai S., Kobayashi K., Oshima T. and Egami F. Biochim. Biophys. Acta, 1965, 112, 537—43.
204. Kay K. Clin. Pharmac. Ther., 1964, 5, 737—52.
- 204a. Kiese M. Pharmac. Rev., 1966, 18, 1091—1161.
205. King J. E., Becker R. F., Marsh R. H. and James R. T. Am. J. Obstet. Gynec., 1963, 86, 856—74.
206. King L. J., Parke D. V. and Williams R. T. Biochem. J., 1966, 98, 266—77.
207. Klein A. K., Laug E. P., Datta P. R., Watts J. O. and Chen J. T. J. Ass. Off. Agric. Chem., 1964, 47, 1129—45.
- 207a. Klutch A., Harfenist M. and Conney A. H. J. Mednl. Pharm. Chem., 1966, 9, 63—66.
208. Knowles J. A. J. Paediatrics, 1965, 66, 1068—82.
209. Kobayaishi S., Kuno S., Itada N. and Hayaishi O. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1964, 16, 556—61.
210. Koizumi T., Arita T. and Kiichiro K. Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 1964, 12, 413—20.
- 210a. Kojima S. and Ichibagase H. Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 1966, 14, 971—4.
211. Koransky W., Portig J., Vohland H. W. and Klempau J. Naunyn-

- Schmiedebergs Arch. Exp. Pharmac., 1964, 247, 49—60.
212. Koransky W., Portig J., Vohland H. W. and Klempau I. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmac., 1964, 274, 61—70.
- 212a. Korte F. and Arent H. Life Sciences, 1965, 4, 2017—26.
213. Krisch K. Biochem. Z., 1963, 337, 531—45.
214. Krueger H. R. and O'Brien R. D. J. Econ. Ent., 1959, 52, 1063—7.
215. Kuntzman R., Jacobson M., Schneidman K. and Conney A. H. J. Pharmac. Exp. Therap., 1964, 146, 280—5.
216. Larway P. and Evans W. C. Biochem. J., 1965, 95, 52P.
- 216a. Leeling N. C. and Casida J. E. J. Agric. Fd. Chem., 1966, 14, 281—90.
217. Leibman K. C. and Anaglerio A. M. Ist. Int. Pharmac. Meet., 1961, 6, 91—96.
218. Lemberger L., Kuntzman R., Conney A. H. and Burns J. J. J. Pharmac. Exp. Therap., 1965, 150, 292—7.
- 218a. Leventer L. L., Buchanan J. L., Ross J. E. and Tapley D. F. Biochim. Biophys. Acta, 1965, 110, 428—30.
219. Lijinsky W. and Shubik P. Toxicol. Appl. Pharmac., 1965, 7, 337—43.
220. Lindstrom H. V. Fed. Proc., 1961, 20, 243.
221. Lindstrom H. V., Wallace W. C., Hanson W. H., Nelson A. A. and Fitzhugh O. C. Fed. Proc., 1963, 22, 188.
222. Ludwig G., Weis J. and Korte F. Life Sciences, 1964, 3, 123—30.
223. McChesney E. W. Biochem. Pharmac., 1964, 13, 1366—8.
- 223a. McMahon R. E. and Sullivan H. R. Biochem. Pharmac., 1965, 14, 1085—92.
- 223b. Machinist J. M., Orme-Johnson W. H. and Ziegler D. M. Biochemistry, N. Y., 1966, 5, 2939—43.
- 223c. Magee P. N. Proc. R. Soc. Med., 1966, 59, 751—5.
224. Magee P. N. and Lee K. Y. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 104, 916—25.
- 224a. Mager J., Glaser G., Razin A., Izak G., Bien S. and Noam M. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1965, 20, 235—40.
225. Margreth A., Lotlikar P. D., Miller E. C. and Miller J. A. Cancer Res., 1964, 24, 920—5.
- 225a. Marroquin F. and Faber E. Cancer. Res., 1965, 25, 1262—9.
- 225b. Mason H. S., North J. C. and Vanneste M. Fed. Proc., 1965, 24, 1172—80.
226. Masri M. S., Robbins D. J., Emerson O. H. and DeEds F. Nature, Lond., 1964, 202, 878—9.
- 226a. Matsumoto H. and Higa H. H. Biochem. J., 1966, 98, 20c—22c.
- 226b. Maynert E. W. J. Pharmac. Exp. Therap., 1965, 150, 476—83.
227. Mazel P. and Henderson J. R. Biochem. Pharmac., 1965, 14, 92—94.
228. Mazel P., Henderson J. R. and Axelrod J. J. Pharmac. Exp. Therap., 1964, 143, 1—6.
229. Menzer R. E. and Casida J. E. J. Agric. Fd. Chem., 1965, 13, 102—12.
230. Metcalf R. L. and Fukuto T. R. J. Agric. Fd. Chem., 1965, 13, 220—31.
231. Miettinen T. A. and Leskinen E. Biochem. Pharmac., 1963, 12, 565—75.
232. Miller E. C., Miller J. A. and Enomoto M. Cancer. Res., 1964, 24, 2018—32.

- 232a. Miller J. A. and Miller E. C. *Cancer. Res.*, 1965, 25, 1292—1304.
- 232b. Miller J. P., Crawford L. E. M., Sonders R. C. and Cardinal E. V. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1966, 25, 153—7.
233. Miller S. and Perry A. S. J. *Agric. Fd. Chem.*, 1964, 12, 167—9.
234. Milne M. D. *Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity*, 4, Some factors affecting drug toxicity, 1964, pp. 153—6, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
235. Mirvish S. S. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1964, 93, 673—4.
236. Mirvish S., Cividalli G. and Berenblum I. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1964, 116, 265—8.
- 236a. Miskus R. P., Blair D. P. and Casida J. E. J. *Agric. Fd. Chem.*, 1965, 13, 481—3.
237. Mitchell G. E. Jr., Neumann A. L. and Draper H. H. J. *Agric. Fd. Chem.*, 1959, 7, 509—12.
238. Moody J. P. and Williams R. T. *Biochem. J.*, 1962, 85, 4P—5P.
- 238a. Mullen J. O., Juchau M. R. and Fouts J. R. *Biochem. Pharmac.*, 1966, 15, 137—44.
239. Müting D. *Germ. Med. Mon.*, 1963, 8, 198—202.
- 239a. Myant N. B. *Biochem. J.*, 1966, 99, 341—6.
240. Nagasawa H. T. and Osteras A. J. *Biochem. Pharmac.*, 1964, 13, 712—23.
241. Nakagawa Y., Shetlar M. R. and Wender S. H. *Biochim. Biophys. Acta*, 1965, 97, 233—41.
242. Nakajima T. and Sano I. *Biochim. Biophys. Acta*, 1964, 90, 37—44.
243. Nemeth A. M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 111, 199—202.
244. Nishizuka Y. and Hayaishi O. *J. Biol. Chem.*, 1963, 238, PC 483—5.
245. Nowell P. T., Scott C. A. and Wilson A. *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 1962, 19, 498—502.
246. O'Brien R. D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 123, 156—62.
- 246a. Omura T., Sanders E., Estabrook R. W., Cooper D. Y. and Rosenthal O. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1966, 117, 660—73.
- 246b. Omura T., Sato R., Cooper D. Y., Rosenthal O. and Estabrook R. W. *Fed. Proc.*, 1965, 24, 1181—9.
- 246c. Ornston L. N. and Stanier R. Y. *J. Biol. Chem.*, 1966, 241, 3776—86.
247. Orrenius S., Dallner G. and Ernster L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1964, 14, 329—34.
248. Orrenius S., Ericsson J. L. E. and Ernster L. *J. Cell. Biol.*, 1965, 25, 627—39.
249. Parke D. V. *Biochem. J.*, 1960, 77, 493—503.
250. Parke D. V. *Biochem. J.*, 1961, 78, 262—71.
251. Parke D. V. *9th. Int. Pharmac. Meet.*, 1961, 6, 75—76.
252. Parke D. V. *Anglo-Germ. med. Rev.*, 1962, 1, 460—72.
253. Parke D. V. *Radioisotopes in the study of the metabolism of foreign compounds*, *Isotopes in Experimental Pharmacology*, 1965, 315—342, ed. Roth. L. J., University Press, Chicago.
254. Parke D. V. and Williams R. T. *Biochem. J.*, 1960, 74, 5—9.
255. Parker C. W. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 123, 55—62.
256. Paul B. B. and Rubinstein D. J. *Pharmac. Exp. Therap.*, 1963, 141, 141—8.
- 256a. Perez-Silva G., Rodriguez D. and Perez-Silva J. *Nature, Lond.*, 1966, 212, 303—4.

257. *Perry A. S., Pearce G. W. and Buckner A. J. J. Econ. Ent., 1964, 57, 867—72.*
- 257a. *Perry T. L., Hestrin M., MacDougall L. and Hansen S. Clinica. Chim. Acta, 1966, 14, 116—23.*
258. *Peters, Sir R. A. Biochemical Lesions and Lethal Synthesis, 1963, pp. 88—130, Pergamon Press, Oxford.*
259. *Peters J. H., Gordon G. R. and Brown P. Life Sciences, 1965, 4, 99—107.*
260. *Peterson J. E. and Robison W. H. Toxic. Appl. Pharmac., 1964, 6, 321—7.*
261. *Pettit F. H., Orme-Johnson W. and Ziegler D. M. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1964, 16, 444—8.*
262. *Pettit F. H. and Ziegler D. M. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1963, 13, 193—7.*
263. *Philleo W. W., Schonbrod R. D. and Terriere L. C. J. Agric. Fd. Chem., 1965, 13, 113—15.*
264. *Piette L. H., Bulow G. and Yamazaki J. Biochim. Biophys. Acta, 1964, 88, 120—9.*
265. *Pinson R., Schreiber E. C., Wiseman E. H., Chiani J. and Baumgartner D. J. Mednl. Pharm. Chem., 1962, 5, 491—503.*
266. *Pinto J. D., Camien M. N. and Dunn M. S. J. Biol. Chem., 1965, 240, 2148—54.*
- 266a. *Pirie A. and Van Heyningen R. Biochem. J., 1966, 100, 70P—71P.*
267. *Poonawalla N. H. and Korte F. Life Sciences, 1964, 3, 1497—1500.*
268. *Porter J. H., Boyer S. H., Watson-Williams E. J., Adam A., Szeinberg A. and Siniscalco M. Lancet, 1964, 1, 895—9.*
269. *Porter C. C. and Titus D. C. J. Pharm. Exp. Therap., 1963, 139, 77—87.*
270. *Potter J. L. and O'Brien R. D. Science, N. Y., 1964, 144, 55—57.*
271. *Price-Evans D. A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1965, 123, 178—87.*
- 271a. *Priestly B. G. and O'Reilly W. J. J. Pharm. Pharmac., 1966, 18, 41—45.*
272. *Pulkkinen M. O. Acta Physiol. Scand., 1963, 59, Suppl. 213, 124.*
- 272a. *Pulkkinen M. O. Acta Physiol. Scand., 1966, 66, 120—2.*
273. *Quay W. B. Life Sciences, 1965, 4, 983—91.*
274. *Radomski J. L. and Mellinger T. J. J. Pharmac. Exp. Therap., 1962, 136, 259—66.*
275. *Rasmussen F. Acta Pharmac Tox., 1964, 21, 11—19.*
276. *Remmer H. and Merker H. J. Science, N. Y., 1963, 142, 1657—8.*
277. *Remmer H. and Merker H. J. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1965, 123, 79—97.*
- 277a. *Remmer H., Schenkman J., Estabrook R. W., Sasame H., Gillette J., Narasimhulu S., Cooper D. Y. and Rosenthal O. Molecular. Pharmac., 1966, 2, 187—90.*
- 277b. *Renon J., Weissbach H. and Udenfriend S. Molecular. Pharmac., 1965, 1, 145—8.*
- 277c. *Rieder J. Fortschr. Arzneimitt. Forsch., 1963, 13, 81—103.*
- 277d. *Roberts J. B., Thomas B. H. and Wilson A. Br. J. Pharmac., Chemotherap., 1965, 25, 763—70.*
278. *Roberts J. J. and Roberts R. P. Biochem. J., 1964, 93, 18P—19P.*
279. *Roberts J. J. and Warwick G. P. Nature, Lond., 1963, 197, 87—88.*
280. *Robertson J. S. and Elliott T. H. Biochem. J., 1965, 96, 3P—4P.*
281. *Robson J. M., Smith R. L. and Sullivan F. Embryopathic Activity of Drugs, Churchill, 1965, London.*

282. Rubin A., Tephly T. R. and Mannering G. L. *Biochem. Pharmac.*, 1964, 13, 1007—16.
283. Russel P. T. and Van Brugger J. T. J. *Biol. chem.*, 1964, 239, 719—25.
284. Sashaug J., Sögnen E., Hansen M. A. and Koppang N. *Nature, Lond.*, 1965, 206, 1261—2.
- 284a. Samorajski T., Ordy J. M. and Rolsten C. *Am. J. Path.*, 1965, 47, 803—31.
285. Sato T., Fukuyama T., Suzuki T. and Yoshikawa H. J. *Biochem.*, Tokyo, 1963, 53, 23—27.
286. Sax S. M. and Lynch H. J. *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1964, 145, 113—21.
287. Schanker L. S. *J. Mendl. Pharm. Chem.*, 1960, 2, 343—59.
288. Schanker L. S. *Biochem. Pharmac.*, 1962, 11, 253—4.
- 288a. Scheline R. *Acta Pharmac. Tox.*, 1966, 24, 275—85.
289. Scheline R. R., Williams R. T. and Wit J. G. *Nature, Lond.*, 1960, 188, 849—50.
290. Schenker S., Goldstein J. and Combes R. *Am. J. Physiol.*, 1965, 208, 563—72.
291. Schmid R. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 104, 1034—48.
292. Schneider C. H. and DeWeck A. L. *Nature, Lond.*, 1965, 208, 57—59.
293. Schoental R. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1964, 29, 823—33.
294. Scholtissek C. and Rott R. *Nature, Lond.*, 1964, 204, 39—43.
295. Scholz J. and Häussler A. *Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity*, 4, Some Factors Affecting Drug Toxicity, 1964, pp. 23—28. Excerpta Medica Foundation. Amsterdam.
296. Schonbrod R. D., Philleo W. W. and Terriere L. C. *J. Econ. Ent.*, 1965, 58, 74—77.
297. Schwarting A. E. *Progress in Chemical Toxicology*, 1963, 1, 385—401, ed. Stolman A., Academic Press, New York.
- 297a. Seribner J. D., Miller J. A. and Miller E. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1965, 20, 560—5.
298. Shore P. A., Brodie B. B. and Hogben C. A. M. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 1957, 119, 361—9.
299. Shuster L. A. *Rev. Biochem.*, 1964, 33, 571—96.
- 299a. Shuster L. and Jick H. J. *Biol. Chem.*, 1966, 241, 5361—5.
300. Siegert M., Alsleben B., Liebenchütz W. and Remmer H. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1964, 247, 509—21.
301. Sims P. *Biochem. J.*, 1964, 92, 621—31.
302. Sims P. and Grover P. L. *Biochem. J.*, 1965, 95, 156—60.
303. Sisodia C. S. and Stowe C. M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, 111, 650—61.
304. Sjoerdsma A. and von Studnitz W. *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 1963, 20, 278—84.
- 304a. Sladek N. E. and Mannering G. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1966, 24, 668—74.
- 304b. Slater T. F. *Nature, Lond.*, 1966, 209, 36—40.
305. Sloane N. H. *Biochim. Biophys. Acta*, 1964, 81, 408—10.
- 305a. Sloane N. H. *Biochim. Biophys. Acta*, 1965, 107, 599—602.
306. Smith A. A., Fabrykant M., Kaplan M. and Gavitt J. *Biochim. Biophys. Acta*, 1964, 86, 429—37.
307. Smith J. N. *Ann. Rev. Ent.*, 1962, 7, 465—80.

- 307a. *Solomon H. M. and Schrogie J. J. J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1966, 154, 660—6.
308. *Spencer E. Y. Chem. Soc. Special. Publ. No. 8*, 1957, 171—83.
- 308a. *Sporn M. B. and Dingman C. W. Nature, Lond.*, 1966, 210, 531—2.
309. *Stevens L. Comp. Biochem. Physiol.*, 1962, 6, 129—35.
310. *Stevens W. and Berliner D. L. Radiation Res.*, 1963, 20, 510—7.
311. *Stewart R. D. and Dodd H. C. Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, 1964, 25, 439—46.
312. *Storey I. D. E. Biochem. J.*, 1965, 95, 209—14.
313. *Strömme J. H. Biochem. Pharmac.*, 1965, 14, 379—89.
- 313a. *Sulser F., Owens M. L. and Dingell J. V. Life Sciences*, 1966, 5, 2005—10.
314. *Sutherland J. M. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 111, 461—70.
315. *Tephly T. R., Parks E. E. Jr. and Mannering G. J. J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1964, 143, 292—300.
316. *Terayama H. Gann.*, 1963, 55, 195—204.
- 316a. *Thauer R. K., Stoffler G. and Uehleke H. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1965, 252, 32—41.
317. *Thomas E. W., Loughman B. C. and Powell R. C. Natura, Lond.*, 1964, 204, 286.
318. *Thomas E. W., Loughman B. C. and Powell R. C. Nature, Lond.*, 1964, 204, 884—5.
- 318a. *Thomas R. C. and Ikeda G. J. J. Mednl. Pharm. Chem.*, 1966, 9, 507—10.
319. *Tochino Y. and Schanker L. S. Am. J. Physiol.*, 1965, 208, 666—73.
320. *Tomita K., Cha C-J. M. and Lardy H. A. J. Biol. Chem.*, 1964, 239, 1202—7.
321. *Tsukamoto H., Kato K., Yoshida K. and Tatsumi K. Chem. Pharm. Bull., Tokyo*, 1964, 12, 734—7.
322. *Tsukamoto H., Oguri K., Watabe T. and Yoshimura H. J. Biochem.*, Tokyo, 1964, 55, 394—400.
323. *Tsukamoto H. and Terada S. Chem. Pharm. Bull., Tokyo*, 1964, 12, 765—9.
324. *Tsukamoto H., Yoshimura H., Tsuji H. and Watabe T. Chem. Pharm. Bull Tokyo*, 1964, 12, 987—9.
325. *Tyler V. E. Jr., Progress in Chemical Toxicology*, 1963, 1, 339—84, ed. Stolman A. Academic Press, New York.
326. *Uchida T., Dauterman W. C. and O'Brien R. D. J. Agric. Fd. Chem.*, 1964, 12, 48—52.
327. *Udenfriend S., Clark C. T., Axelrod J. and Brodie B. B. J. Biol. Chem.*, 1954, 208, 731—9.
328. *Ueda M. and Kuribayashi K. J. Pharm. Soc. Japan.*, 1964, 84, 1104—7.
329. *Uehleke H. Ist. Int. Pharmac. Meet.*, 1961, 6, 31—37.
- 329a. *Uehleke H. Life Sciences*, 1966, 5, 1489.
330. *Van Dyke R. A. and Chenoweth M. B. Biochem. Pharmac.*, 1965, 14, 603—9.
- 330a. *Van Leusden H. A. I. M., Bakkeren J. A. J. M., Zilliken F. and Stolte L. A. M. Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1962, 7, 67—69.
331. *Vest M. Germ. Med. Mon.*, 1963, 8, 316—21.
332. *Vest M. and Rossier R. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 111, 183—97.

333. Vest M. F. and Salzberg R. *Archs. Dis. Childh.*, 1965, 40, 97—105.
334. Villela G. G. *Biochem. Pharmac.*, 1964, 13, 665—76.
335. Von Wartburg J. P. and Vallee B. L. *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.*, 145th Meeting, 100—C.
336. Waddelle W. J. *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1965, 149, 23—28.
337. Watanebe A. and Oshima Y. *Agric. Biol. Chem.*, 1965, 29, 90—93.
338. Wattenberg L. W., Leong J. L. and Strand P. J. *Cancer. Res.*, 1962, 22, 1120—5.
339. Webb J. N., Fonda M. and Brouwer E. A. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 1962, 137, 141—7.
340. Weisburger J. H., Grantham P. H. and Weisburger E. K. *Biochem. Pharmac.*, 1964, 13, 467—75.
341. Weisburger J. H., Grantham P. H., Vanhorn E., Steigbigel N. H., Rall D. P. and Weisburger E. K. *Cancer. Res.*, 1964, 24, 475—9.
- 341a. Weisburger J. H., Grantham P. H. and Weisburger E. K. *Life Sciences*, 1966, 5, 41—45.
- 341b. Weisburger J. H., Grantham P. H. and Weisburger E. K. *Biochem. Pharmac.*, 1966, 15, 833—9.
342. Wengle B. *Acta Soc. Med. Upsal*, 1964, 69, 105—24.
343. West G. B. *J. Pharm. Pharmac.*, 1964, 16, 788—93.
344. West J. *Archs. Envir. Hlth.*, 1964, 9, 626—33.
- 344a. Westerfeld W. W. and Bloom R. J. *Psychosom. Med.*, 1966, 28, 443—9.
- 344b. Westöö G. *Acta Chem. Scand.*, 1965, 19, 1309—16.
345. Wilkinson A. T. S., Finlayson D. G. and Morley H. V. *Science*, N. Y., 1964, 143, 681—2.
346. Williams E., Miekle R. W. and Redeman C. T. *J. Agric. Fd. Chem.*, 1964, 12, 456—61.
347. Williams R. T. *Biological Approaches to Cancer Chemotherapy*, 1960, pp. 21—37, ed. Harris R. J. C. Academic Press, London.
348. Williams R. T., Millburn P. and Smith R. L. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 123, 110—24.
- 348a. Williams R. T. Personal communication.
- 348b. Wills E. D. and Wilkinson A. E. *Biochem. J.*, 1966, 99, 657—66.
349. Wong D. T. and Terriere L. C. *Biochem. Pharmac.*, 1965, 14, 375—7.
- 349a. Wong K. P. and Sourkes T. L. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1966, 44, 335—44.
350. Young J. A. and Edwards K. D. G. *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1964, 145, 102—12.
351. Ziegler D. M. and Pettit F. H. *Biochemistry*, N. Y., 1966, 5, 2932—8.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие редактора к русскому изданию	3	Из предисловия автора	5
		Предисловие Р. Т. Уильямса	6

Часть I. Биохимические механизмы

Глава 1. Введение	7	Глава 4. Другие метаболические превращения	68
Судьба чужеродных соединений	8	Немикросомальное окисление	68
Синтетические химические вещества	10	Гидролиз	78
Дезинтоксикация и усиление токсичности	11	Прочие превращения	82
Исторический обзор	13	<i>Литература</i>	91
Экспериментальные методы	14	Глава 5. Конъюгационные механизмы	92
Роль биохимии чужеродных соединений	15	Уридиндифосфат-коферменты	93
<i>Литература</i>	16	Аденозиновые коферменты	98
Глава 2. Всасывание, выделение и распределение в тканях	17	Коэнзим А	106
Транспорт через мембраны	17	Глютатион	111
Всасывание	20	Неизвестные коферменты	116
Транспорт через тканевые барьеры	24	<i>Литература</i>	119
Выделение	25	Глава 6. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений	120
Локализация в тканях	35	Генетические факторы и внутривидовые различия	120
<i>Литература</i>	41	Физиологические факторы	123
Глава 3. Метаболические превращения, катализируемые микросомальными ферментами печени	42	Факторы окружающей среды	129
Микросомальные ферменты	43	<i>Литература</i>	141
Окисление микросомальными ферментами	44	Глава 7. Сравнительный метаболизм	142
Восстановление микросомальными ферментами	65	Метаболические превращения	143
<i>Литература</i>	67	Конъюгации	153
		Количественные различия	161
		<i>Литература</i>	165

Часть II. Частная биохимия чужеродных соединений

Глава 8. Чужеродные соединения природного происхождения	166	Гидразиды	222
Спирты, альдегиды и сложные эфиры	167	Барбитураты	223
Цианофорные гликозиды	183	Глютаримиды	226
<i>Литература</i>	189	Фенотиазиновые производные	228
Глава 9. Пищевые добавки	190	Морфиновые наркотики	230
Красители	191	Алкилирующие агенты	232
Вкусовые и ароматические вещества	196	<i>Литература</i>	233
Подслащивающие вещества	197	Глава 11. Пестициды	234
Растворители	198	Хлорированные углеводороды	236
Антиоксиданты	199	Фосфорорганические соединения	241
Консервирующие вещества	201	Карбаматы	247
Загрязнения пищи	202	Фенолы	249
Фениларсиновые кислоты	204	Природные вещества	250
Соединения диалкилолова	205	Прочие соединения	252
Глава 10. Лекарства	206	<i>Литература</i>	253
Карбаматы	207	Глава 12. Промышленные химикаты	254
Феноловые производные	210	Хлорированные алифатические углеводороды	254
Фенилалкиламиновые производные	213	Алифатические спирты	256
Сульфамиды	216	Гликоли	258
Сульфамиды гипогликемического действия	218	Ароматические углеводороды	260
Сульфамиды диуретического действия	219	Алициклические соединения	266
		Ароматические нитросоединения	267
		Ароматические амины	269
		<i>Литература</i>	273
		Л И Т Е Р А Т У Р А	274

Деннис В. Парк

БИОХИМИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ПЕР. С АНГЛ.)

Редактор Л. Ф. Панченко

Техн. редактор Н. А. Пошкрёбнева. Корректор О. П. Зубарева

Художественный редактор О. А. Четверикова.

Переплет художника А. Э. Казаченко

Сдано в набор 10/IV 1972 г. Подписано к печати 23/I 1973 г. Формат бумаги 84×108/32 печ. л. 9,0 (условных 15,12 л.) 22,19 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2. Тираж 4300 экз. МН—71. Цена 2 р. 36 к. Заказ 262

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Ярославский полиграфкомбинат «Союзполиграфпрома» при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Ярославль, ул. Свободы, 97.

5
6
ские
68
68
78
82
91
меха-
92
93
98
106
111
116
119
е на
дине-
120
утри-
120
123
129
141
табо-
142
143
153
161
165

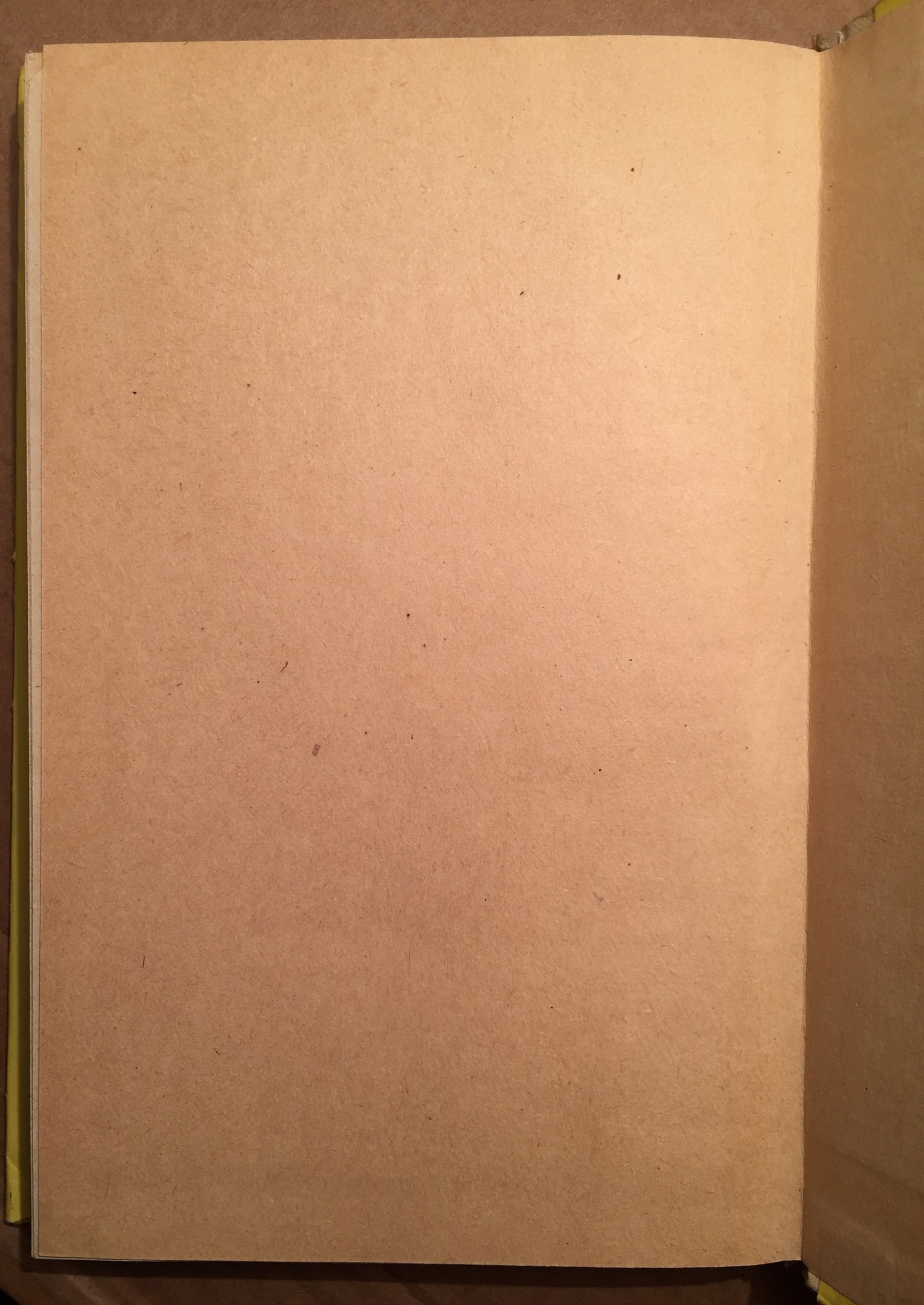
ий
222
223
226
228
230
232
233
234
236
241
247
249
250
252
253
хими-
254
не уг-
254
256
258
260
266
267
269
273
274

Л.)

ева

рмат бумаги
п. № 2. Ти-

6/8.
ственным ко-
и и книжной



2 р. 36 к.

Медицина — 1973

ДЕННИКЪ Б. ПЛАПЪ